

Aus der WE Institut für Anatomie der Freien Universität Berlin
und dem Sonderforschungsbereich 29

**„MORPHOLOGIE DES BRAUNEN FETTGEWEBES
WÄHREND DER EMBRYONALEN ENTWICKLUNG UND
IN DER PERINATALEN PERIODE BEI MÄUSEN.“**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus Laufer
aus Bidingen

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533913_0032

Aus der WE Institut für Anatomie der Freien Universität Berlin
und dem Sonderforschungsbereich 29

**„MORPHOLOGIE DES BRAUNEN FETTGEWEBES
WÄHREND DER EMBRYONALEN ENTWICKLUNG UND
IN DER PERINATALEN PERIODE BEI MÄUSEN.“**



Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus Laufer
aus Büdingen

Referent: Prof.Dr.med. H.J. MERKER

Coreferent: Prof. Dr.med. T. GÜNTHER



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 12.5.1975

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. Einleitung-----	4
II. Material und Methoden-----	16
III. Lichtmikroskopische Befunde-----	20
IV. Histochemische Befunde-----	22
V. Elektronenmikroskopische Befunde--	24
VI. Diskussion-----	39
VII. Zusammenfassung-----	45
VIII. Literaturverzeichnis-----	47
IX. Bildanhang-----	64

I. EINLEITUNG

Das braune Fettgewebe stand lange im Schatten anderer Forschungsrichtungen mit spektakuläreren Forschungsergebnissen. Weder seine Entstehung noch seine Funktion war zunächst bekannt, obwohl schon 1551 GESNER zum ersten Male braunes Fett beim europäischen Marmot lokalisiert und präpariert hatte (GESNER, 1551).

Aber erst Anfang dieses Jahrhunderts begannen dann vereinzelt Forscher - z.B. 1913 VIGNES - sich wieder mit diesem bräunlichen und stark durchbluteten Fettgewebe zu befassen. Sie gingen rein morphologisch-quantitativ bzw. descriptiv vor. Es stellte sich dabei heraus, daß dieses Gewebe nicht bei allen Säugern gleichmäßig stark ausgeprägt und auch nicht in allen Lebensabschnitten in gleicher Menge vorhanden war. Es schien hingegen vor allem bei frisch geborenen Nagern besonders reichhaltig angelegt zu sein. Wie spätere Messungen ergaben, machte es sogar 5 - 7% des Körpergewichtes eines neugeborenen Nagers aus (BRÜCK, 1967). Mit zunehmender Reife allerdings schwindet es beständig.

Es folgten dann in den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts eine Reihe morphologischer Arbeiten

namhafter Anatomen- vor allem von WASSERMANN (1926)-, die sich eingehend mit der Morphe und Genese dieses Gewebe befaßten. So erhielten die Begriffe- WEIBES FETT und BRAUNES FETT- allmählich feste Plätze in der Terminologie der theoretischen Medizin. Jedoch dominiert bis heute das weiße - uniloculäre- Fettgewebe in den Diskussionen um die Ätiologie vieler klinischer Probleme, zumal im Erwachsenenalter nur noch verschwindend kleine Mengen von braunem Fett zu finden sind. In den fünfziger Jahren belebte sich dann die Diskussion um die Histogenese und Struktur des braunen Fettes wieder (SIDMANN, 1956; LEVER, 1957; NAPOLITANO and FAVOZZI, 1958; JOHANNSON, 1959).

Den eigentlichen Anstoß zur Erforschung der Funktion des braunen Fettes gaben ab etwa 1962 die angel-sächsischen Physiologen, die weder an die ehemals postulierte bluthbildende noch an die endokrine Aufgabe des braunen Fettes glaubten, sondern von seiner thermoregulativen Funktion überzeugt waren (SMITH, 1962; SMITH, 1963; SMITH, 1964; SMITH and ROBERTS, 1964; ROBERTS and SMITH, 1967).

SMITH, 1964 schreibt über das braune Fett als einem "strongly thermogenic effector organ in homeothermic animals exposed to cold and in hibernators

during cold-induced arousal from deep hibernation".

Wie aus dieser kurzen Funktionsanalyse von SMITH hervorgeht, beflügelten in der Folgezeit vor allem zwei miteinander verbundene Fragenkomplexe die Forschungsanstrengungen über die Rolle des braunen Fettes:

1. die Funktion des braunen Fettes bei Winterschläfern.

Bei diesen Tieren hatte schon GESNER(1551) braunes Fett beschrieben und ein amerikanisches Physiologen Team hatte 1941 in einer Arbeit über "hibernating and non-hibernating ground squirrels" auf die "respiration of brown adipose tissue and kidney" hingewiesen(HOOK and BARRON,1941).

2. die Rolle des braunen Fettes bei Kälteexposition homoithermer Tiere.

SMALLEY und DRYER untersuchten schon 1963 den thermogenetischen Effekt des braunen Fettes in der Übergangsphase von Winterschläfern.

Die artifizielle Kälteexposition von Nagetieren war ein entscheidender Schritt vorwärts zum Verständnis dieses Gewebes. Wieder waren es eine Reihe angel-sächsischer Physiologen, die übereinstimmend über die Wärmeproduktion des braunen Fettes berichteten(CAMERON and SMITH,1964; DAWKINS and HULL,1963; HULL,1965; DAWKINS,1964;

HULL,1965; DAWES and MESTYAN,1963; IMAI,HORWITZ and SMITH,1968; HULL and SEGALL,1964; HULL and SEGALL,1965).

HULL and SEGALL,1964 schreiben:" In the newborn rabbit heat production in response to cold exposure occurs principally in brown adipose tissue".

DAWKINS and HULL,1963 betonen:" There is evidence that the energy for heat production is provided by oxidation of fat stored in the brown fat cells".

Weiter befunden HULL,SHELLEY and YOUNG : " During prolonged exposure of the newborn rabbit to cold, the fat vacuoles within brown adipose tissue gradually decrease in size and finally disappear. The fat content of the tissue falls at a rate which is dependent on the environmental temperature

In einer weiteren Arbeit von HULL and SEGALL,1965 ist die These von der thermogenetischen Funktion des braunen Fettes erneut und eindringlich bestätigt:" The experiments have shown that after excision of brown adipose tissue the response to cold-exposure and infusion of noradrenaline were greatly reduced.The conclusion is drawn that brown adipose tissue is the principal site of heat production in the new-born rabbit".

Im deutschsprachigen Raum haben vor allem die

Physiologen BRÜCK, ZEISENBERGER und WINNEBERG in einer Reihe von Arbeiten mit interessanten Aspekten über die Funktion des braunen Fettes aufgewartet.

BRÜCK, 1967 stellt fest: "Braunes Fett wurde lange Zeit als ein Gewebe angesehen, das nur Winterschläfern eigen ist. Es wurde ihm im Laufe der Zeit zunächst eine blutbildende, später eine endokrine Funktion zugeordnet. Da sich jedoch hierfür keine Beweise erbringen ließen, wurde es einfach als Fettspeicherorgan angesehen. Eine grundsätzliche Wendung in der Auffassung von der biologischen Bedeutung des braunen Fettes ergab sich erst vor wenigen Jahren, als nämlich gezeigt werden konnte, daß die Stoffwechselaktivität dieses Gewebes wesentlich größer als die von weißem Fettgewebe ist. Bezogen auf Einheit Frischgewicht ist die O_2 -Aufnahme des braunen Fettgewebes in vitro 20-50 mal größer als die von weißem, bezogen auf die fettfreie Gewebsmasse unterscheidet sich die Stoffwechselaktivität um einen Faktor 2 bis 3. Das Vorkommen des braunen Fettgewebes ist nicht auf den Winterschläfer beschränkt. Auffallend große Massen an braunem Fettgewebe finden sich bei den Neugeborenen fast aller bisher untersuchter Säuger. Adulte Winterschläfer, bei denen braunes

Fettgewebe nachgewiesen wurde, wenn auch im wesentlich geringeren Maße als beim Neugeborenen, sind Ratte und Maus. Die Masse des braunen Fettgewebes nimmt bei dieser Spezies zu, wenn sie eine längere Zeit einer Kältebelastung ausgesetzt werden".

Nach zahlreichen Untersuchungen über Gesamtmasse an braunem Fett beim neugeborenen Säuger, über die Temperatur des Blutes im interscapularen braunen Fettkörper im Vergleich zum subcutanen Temperatur bei Kältebelastung neugeborener Säuger und über den O_2 -Verbrauch sowie elektrische Muskelaktivität bei Kälte kommt BRÜCK zu folgendem Schluß:

"Zum vollen Verständnis der biologischen Funktion des braunen Fettgewebes muß also seine besondere Lokalisation und seine anatomische Beziehung zu anderen Organen berücksichtigt werden. Es wird durch das braune Fettgewebe nicht nur die thermogenetische Kapazität des Organismus erhöht, sondern es wird vermöge seiner besonderen Lokalisation das weniger ökonomische Kältezittern unterdrückt, und es werden bevorzugt intrathorakale Organe, die vielleicht besonders kälteempfindlich sind, vor Abkühlung geschützt. Damit kommt auch schon einer relativ kleinen Masse an braunem Fettgewebe eine beträchtliche biologische Bedeutung zu. Alle genannten Faktoren zusammen machen die erhöhte

Kälteresistenz des kälteadaptierten Säugers aus und ermöglichen eine effektive Temperaturregelung beim kleinen Neugeborenen".

Aus den bisher angeführten Forschungsergebnissen geht immer eindeutiger hervor, daß das braune Fett eine physiologisch höchst bedeutungsvolle Aufgabe bei neugeborenen Säugern haben muß. Wenn man sich die relative Lebensunfähigkeit neugeborener Säuger vor Augen hält, muß vor allem das Verlassen der temperatur-regulierten schützenden Amnionhülle gewaltige Anforderungen an das Temperatur-Regulationszentrum stellen.

Die Untersuchungen von DAWKINS und SCOPES, 1965; DONHOFFER, SARDY und SZEGVAR, 1964 und HEIM und HULL, 1966 zeigen, daß neugeborene Säuger, wie auch BRÜCK, 1967 feststellen konnte, sich nicht des unökonomischen Muskelzitterns zur Produktion lebensnotwendiger Wärme bedienen, sondern mittels der im angelsächsischen Schrifttum beschriebenen "non-shivering thermogenesis" ihre thermische Homöostase aufrecht erhalten.

Wenn man sich die Frage vorlegt, wo das thermoregulative Zentrum sitzen mag, so ergeben Untersuchungen von HEIM und HULL, 1965; SMITH und ROBERTS, 1964; und BRÜCK, 1967, daß ein Teil des Blutes vom Hauptdepot des braunen Fettes im Interscapular-

bereich in den inneren Venensinus des oberen Anteils des Wirbelkanals abgeleitet wird. Dort im Halsmark müssen thermosensitive Strukturen lokalisiert sein, die das Kältezittern beeinflussen bzw. unterdrücken, denn BRÜCK konnte zeigen, daß Kältezittern bei Neugeborenen nicht in Erscheinung tritt, solange der Mechanismus der " zitterfreien Thermogenese " intakt ist.

Nachdem die Mikroskopie des braunen Fettgewebes mehr oder weniger abgeklärt war, wand sich das Interesse schon frühzeitig subzellulären Strukturen des braunen Fettes zu (WASSERMANN, 1926; BARGMANN, 1970; HEATON, 1972; NAPOLITANO and FAWCETT, 1958). 1969 stellt der Schweizer SUTER fest: " An early electron microscopic investigation of brown adipose tissue from newborn rats has shown that many of its mitochondria contain large matrix inclusions, while these are missing in mature adipocytes from adult rats ".

Eine Reihe von Forschern schließen sich dieser Suche nach ultrastrukturellen Veränderungen des braunen Fettes in Abhängigkeit von der Zeit an (BARNARD and LINDBERG, 1969; BARNARD, SKALA and PARDO, 1970; SKALA, BARNARD and LINDBERG, 1970; NOVAK, MONKUS and PARDO, 1971; LIDGREN and BARNARD, 1972; DERRY et al, 1972).

Übereinstimmend wird festgestellt, daß dabei hauptsächlich Veränderungen im mitochondrialen System und in der Menge der Substrat-Einlagerungen ablaufen. Sowohl die Mitochondrien als subzelluläre Organellen als auch intramitochondriale Strukturen unterliegen einem massiven Wandel im perinatalen Lebensabschnitt (BARNARD, 1969).

Auch bei Kälteexposition (THOMPSON et al, 1969 und HAHN and SKALA, 1972) oder spezieller Mangeler-nährung - z.B. Magnesium-Mangel (GÜNTHER et al, 1972 und LAUFER et al, 1974) - treten solche morphologischen Veränderungen des braunen Fettes auf.

GÜNTHER, 1972 konstatiert: "...daß nach einem Absinken der Serum-Magnesium-Konzentration in den braunen Fettzellen eine vermehrte Lipolyse abläuft. Die starke Schwellung der Mitochondrien im Magnesium-Mangel macht eine Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung in vivo wahrscheinlich". Gemäß seiner Funktion als Energielieferant in der perinatalen Lebensphase und unter bestimmten Stress-situationen - wie Kälte oder Magnesium-Mangel - mußte das braune Fett zur Erhaltung der Homöothermie für eine hohe Stoffwechsel-Aktivität enzymatisch adäquat ausgestattet sein.

Schon 1967 begannen LINDBERG et al am WENNER-GRÖN-INSTITUT in Stockholm mit Untersuchungen

über das Energie-Transport-System des braunen Fettes. Zur gleichen Zeit untersuchte HITTELMAN, 1967 in Los-Angeles den Energie-Metabolismus des braunen Fettgewebes. Die biochemische Aktivität dieses Gewebes schien allen Untersuchern unbestritten hoch zu sein.

BARNARD, SKALA und LINDBERG finden 1970 vor allem hohe Aktivitäten der Succinat-Dehydrogenase, der α -Glucose-Phosphat-Dehydrogenase und der Cytochrom-Oxidase.

Es interessiert im Zusammenhang mit den " biochemical pathways " der Energie-Produktion vor allem auch die Frage der Regulation dieser in bestimmten Stresssituationen lebensnotwendigen Wärme-Erzeugung.

BARGMANN, HEHN und LINDNER, 1968; HAHN et al, 1965; ZEISENBERGER und BRÜCK, 1967 sowie COTTLE und COTTLE, 1970 erkannten gleichermaßen die Rolle des autonomen adrenergen Nervensystems in der Stimulation des braunen Fettgewebes.

ZEISENBERGER und BRÜCK, 1967 machen dann folgende Aussage: " Die Effekte beider Reize, Kälte und Noradrenalin, konnten durch β -Rezeptorenblocker unterdrückt werden. Aus den Befunden wird gefolgert, daß die " zitterfreie Thermogenese " beim Meerschweinchen ausschließlich auf einem durch Kate-

cholamine vermittelten Mechanismus beruht".

Neueste Arbeiten über die Ausschüttung von Noradrenalin in sympathischen Ganglien des braunen Fettes und den Effekt von Noradrenalin auf den oxidativen Metabolismus des braunen Fettes bestätigen noch einmal ausdrücklich die Rolle des sympathischen Nervensystems bei der Regulation des Wärmehaushaltes bei homoithermen Säugern (ABDULLA and Mc FARLANE, 1972; KNIGHT and MYANT, 1971).

Verfolgt man den Einfluß von Noradrenalin weiter, so scheint folgender biochemischer Prozeß abzu-
laufen:

Noradrenalin erhöht durch Stimulation der Adenylcyclase die Bildung von 3'-5'-AMP, welches seinerseits wiederum die Triglyceridlipase zu aktivieren scheint. Die hierdurch in größeren Mengen freigesetzten Fettsäuren sollen durch Aufhebung der Phosphat-Acceptor-Kontrolle oder durch Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien des braunen Fettes eine vermehrte Oxidation der freien Fettsäuren und eine verstärkte Wärmebildung im braunen Fett bewirken (PRUSINER, CANNON and LINDBERG, 1968; HORWITZ, HERD and SMITH, 1970; WILLIAMSON et al, 1970; CANNON, 1971; HAHN, 1971 und PEDERSON and GRAV, 1972).

Das cyclische AMP scheint also auch bei diesem biochemischen Mechanismus Mediator zwischen sympathischem Nervensystem und Zellmetabolismus zu sein.

WILLIAMSON et al, 1970 fassen zusammen:

" Norepinephrine is known to promote the release of free fatty acids from triglycerides through the mediation of cyclic AMP ".

Der genaue metabolische Mechanismus ist allerdings bis heute noch unklar.

Aufgabe der Arbeit sollte sein, die bisherigen Untersuchungen dergestalt zu erweitern, daß eine kontinuierliche Darstellung der morphologischen Umbauprozesse vom Beginn des Entstehens des braunen Fettgewebes -ante partum - einhergehend mit Erfassung der metabolischen Komponente bis zum Abklingen der morphologisch hervorstechenden Veränderungen und biochemischen Aktivitäten gegeben werden konnte.

Mit Hilfe des Lichtmikroskopes sollte die Allgemeine Gewebsveränderung, mit Hilfe des Elektronenmikroskopes die subzellulären Veränderungen und mittels der Cytochrom-Oxidase sollte die Biochemische Aktivität erfasst werden.

II. MATERIAL UND METHODEN

Das Material wurde von durchschnittlich 90g schweren,weißen Mäusen vom Stamm MNRI entnommen. Die Muttertiere trugen ihre Schwangerschaft bei Raumtemperatur von ca. 23 Grad Celcius und normaler Ernährung aus.

Den Foeten und den Jungtieren wurde das braune Fett aus der Interscapular-Region entnommen und für die histo-chemische Untersuchung sofort bei -24 Grad Celcius eingefroren bzw. für die Morphologie sofort fixiert.

Die Fixierlösung bestand aus 3% Glutaraldehyd plus 3% Paraformaldehyd in Cacodylatpuffer. Der ph-Wert der Pufferlösung lag bei 7,4. Die Fixierung in der Glutaraldehydlösung dauert mindestens sechs Stunden. Danach wurden die Gewebeproben nach folgendem Plan zuerst mit Osmiumtetraoxid nachfixiert, in steigender Alkoholreihe entwässert und schließlich über einzelne Zwischenstufen eingebettet.

Glutaraldehyd-Osmium-Fixierung

1. Gewebe in 5%-iger Glutaraldehydlösung für mindestens sechs Stunden einlegen.
2. mit physiologischer Kochsalzlösung auswaschen.

3. über Nacht in Phosphatpuffer für mindestens 18 Stunden.
4. zwei Stunden mit OsO_4 - fixieren.
5. mit physiologischer Kochsalzlösung abspülen.
6. entwässern:
 - 5 Minuten in 50%igem ROH
 - 5 " " 75%igem ROH
 - 5 " " 95%igem ROH
 - 2 x 10 Minuten in abs.ROH
 - 1 x 30 " " " "
 - überspülen mit Styrol
 - 3 x 30 Minuten in Styrol.
7. überführen in Mikropal/Styrol-Mischung(1:1) für eine Stunde(+Katalysator,+ Beschleuniger).
8. Mikropal (+Kat.,+ Beschl.) über Nacht,24 Stunden bei 20 Grad Celcius.
9. überführen der Präparate in Gelatinekapseln, auffüllen mit Mikropal(+Kat.,+ Beschl.).
- 10.Polymerisation 12 - 36 Stunden bei 60 Grad C.

Nach 36-stündiger Polymerisation wurden die Blöcke maschinell in Dickschnitte von 0,6 - 0,7 μm Dicke zerlegt und diese Schnitte anschließend lichtmikroskopisch nach vorhergegangener GIEMSA-Färbung bei 60 - 70 Grad Celcius auf ihre Verwendbarkeit geprüft.

Nach dieser Überprüfung der Schnitte wurden die Blöcke unter Sicht des Mikroskopes mittels einer Rasierklinge für die Ultradünnschnitte angespitzt. Nach der Anspitzung wurden mit einem LKB-Ultratom Typ 4800 A die Dünnschnitte angefertigt. Die Schnittdicke der mit einem aus speziellem Glas gebrochenen Messer geschnittenen Präparate betrug 500 - 700 Å°. Als Objektträger wurden mit einem "Formvarfilm" überzogene Kupfernetze verwandt. Um die Ultrastruktur bei hohen Vergrößerungen besser darstellen zu können, wurde eine Nachkontastierung durchgeführt. Dazu wurden die Netze auf einen Tropfen Bleicitratlösung (im alkalischen Milieu) für 5 Minuten aufgelegt, gewässert und dann noch 20 Minuten mit Uranylacetat angefärbt. Die Untersuchungen der Blenden wurden an SIEMENS-ELEKTROMISKOPEN I und Ia bei einer durchschnittlichen Strahlspannung von 80 KV durchgeführt. Es wurde mit 3000 - 40 000-facher Vergrößerung gearbeitet. Zur Dokumentierung wurden die untersuchten Objekte photographisch festgehalten und zur Auswertung auf Papierabzügen 3 1/2 -fach vergrößert.

Zur lichtmikroskopischen Darstellung der allgemeinen und speziellen Embryonalentwicklung benutzten wir etwa 10 μ dicke Schnitte, die mit einer HE-Färbung behandelt werden.

Der histo-chemische Nachweis der Cytochrom-Oxydase erfolgt an nativen Kryostatschnitten. Die Gewebsschnitte wurden 45 Minuten bei Raumtemperatur in 0.06 M Tris-Cl-Puffer pH 7,4 mit 1 mM Naphtol und 1 mM 4-amino-Diphenylamin, die vorher in 1 ml Äthanol gelöst wurde, inkubiert. Zur Kontrastierung verwenden wir 10% $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$. Dauer: 1 Stunde.

Anschließend wird 2 Minuten fließend gewässert und 2 Minuten in aqua dest. nachgewässert.

Die Einbettung erfolgt in Glycerin-Gelatine.

Im Anschluß an die Einbettung muß sofort fotografiert werden, da die Färbung schnell abbläst.

Zur speziellen Fettfärbung verwenden wir Sudan-Rot 7 B .

III. LICHTMIKROSKOPISCHE BEFUNDE

Tag 14 ante partum:

Zu diesem Zeitpunkt finden wir einen kleinen Embryo, bei dem vor allem die Entwicklung des Nervensystems, der Leber und des Herzens dominiert. Die Teilung der Körperhöhle durch das Zwergfell ist gut sichtbar, wobei im thorakalen Abschnitt ein relativ großer Thymus imponiert. Ein braunes Fettorgan ist noch nicht nachweisbar.

Tag 15 ante partum:

Im Vergleich mit den Embryonen des vorhergegangenen Tages ist neben der deutlichen Größenzunahme eine zunehmende Organdifferenzierung eingetreten. So sind im Bereich des Kopfes die Gehirnanlage und weite Teile der dem späteren Gesichtsschädel zugehörigen Organe abgrenzbar. Im Halsbereich findet sich eine erkennbare Schilddrüsenanlage sowie eine weitere Vergrößerung des Thymus als retrosternalem Organ. Die thorakalen Organe zeigen eine Weiterentwicklung, so z.B. differenziert sich das Herz und die großen thorakalen Blutgefäße mehr und mehr aus. Die Lunge ist als drüsiges Organ erkennbar. Allerdings findet sich hier zu diesem Zeitpunkt zum ersten Male im Bereich der späteren Schulterblätter-subcutan gelegen ein

Bereits gut abgrenzbares braunes Fettorgan zwischen frühen Anlagen der späteren Schultermuskulatur. Die für das braune Fett typische Läppchenstruktur ist bereits hier in der ersten Anlage schon in der Übersicht erkennbar. Von den Abdominal-Organen imponiert nach wie vor die riesige Leber.

Tag 16 ante partum:

Im Bereich des Kopfes und des Halses ist es zu einer gewaltigen Differenzierung der darin enthaltenen Organe gekommen. Von den thorakalen Organen haben vor allem Herz und Lunge eine zunehmende Weiterentwicklung erfahren.

Der subcutane braune Fettkörper hat eine Vergrößerung um das 2 bis 3-fache durchgemacht und imponiert als großer, lappiger Körper im Hals- und Brustwirbelbereich. Abdominal beherrscht nach wie vor eine riesige Leber das Epigastrium.

Tag 17 ante partum:

Im Vergleich mit Tag 16 ante partum prägt ein zunehmender Reifungsprozeß das Bild.

Die Vermehrung des braunen Fettkörpers im Schultergürtelbereich ist nurmehr geringfügig; hingegen kommt seine Läppchenstruktur mehr und mehr zum Vorschein. Eine relative Verkleinerung der Leber zu Gunsten der Darmabschnitte scheint eingesetzt zu haben.

IV. HISTOCHEMISCHE BEFUNDE

Tag 15 ante partum:

Beginnende Mesenchym-Verdichtung im Bereich des späteren interscapularen Fettkörpers. Erste Anfänge von Enzymaktivität zu erahnen, d.h.: die Zahl, Größe und Packungsdichte der positiven Granula (= Mitochondrien) nimmt zu.

Tag 16 ante partum:

Die Mesenchym-Verdichtung ist deutlich fortgeschritten. Dadurch wird das braune Fett deutlich erkennbar. Ganz vereinzelt treten erste Fetttropfen auf.

Tag 17 ante partum:

Im Vergleich zum Vortage Zunahme der staubförmigen Fetteinlagerungen und der granulären Einschlüsse.

Tag 18 ante partum:

Zunehmende Einlagerung von kleinen Fetttropfen von staubförmig bis $1/2$ -Kerngröße. Mitochondrien-Granula sind annähernd gleichmäßig verteilt. Sie zeigen eine deutliche Enzymaktivität.

Tag 1 :

Fetteinlagerungen gegen Tag 18 ante partum vermehrt. Zwei Gruppen von Granula differenzierbar.

1. $1/6$ bis $1/2$ -kerngroße Granula;
2. diffuse, verteilte kleinere 0.1 bis 0.2 u große Granula;

Starke Enzymaktivität zu erkennen.

Tag 2 post partum:

Große, zahlreiche, homogen violette Einlagerungen von Lipiden mit am Rande dieser Fettinclusionen liegenden bräunlich-violetten, feingranulierten Mitochondrien. Starke Enzymaktivität vorhanden. Annähernd bereits ein normales Bild.

Tag 8 post partum:

Sowohl diffuse als auch in riesigen Inclusionen vorhandene Fetteinlagerungen mit randständigen Mitochondrien und intensiver Enzymfärbung sind an diesem Tag differenzierbar.

V. ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE BEFUNDE

Tag 14 ante partum:

In den Gebieten, in denen sich später das braune Fett entwickelt, findet sich zu diesem Zeitpunkt ein lockerer mesenchymaler Zellverband. Die Form der Zellen ist sehr variabel: einige weisen eine runde bis ovale Form auf, die meisten besitzen aber Fortsätze, die unterschiedlich lang und breit sein können; größere Fortsätze senden wiederum kleinere Mikrovilli ähnliche Prozesse aus. Die meisten dieser Zellen liegen frei in weiten Interzellular-Räumen. Nur vereinzelt berühren sich Fortsätze von Nachbarzellen, ohne jedoch an diesen Stellen besondere Kontaktformen auszubilden.

Im Cytoplasma kommen neben freien Ribosomen Hohlräume des rauhen Endoplasmatischen-Retikulums vor. Die Mitochondrien sind klein und enthalten wenige ungeordnete Cristae und nur eine geringe Menge Matrix. Vereinzelt ~~sind~~ sind ein kleiner Golgi-Apparat, Vesikel und kleine Granula angeschnitten. Der große abgerundete Kern enthält aufgelockertes Karyoplasma mit nur wenigen Chromatin-Verdichtungen und ein bis zwei - selten mehr - mittelgroßen Nucleoli.

Tag 15 ante partum:

Wie bereits lichtmikroskopisch beschrieben wurde, hat die Zelldichte zu und die Weite der Interzellular-Räume abgenommen. Dieser Prozeß geht offenbar nicht gleichmäßig vor sich, sondern es finden sich zunächst einzelne Zellgruppen, die innerhalb ihres Verbandes eine deutliche Adhäsionsneigung zeigen. In der Umgebung bleiben noch längere Zeit weite Interzellular-Räume erhalten. Die Zellen in den Zellhaufen weisen eine geringere Zahl von Fortsätzen auf, d.h.: sie sind abgerundet und plump geworden. An den Berührungsstellen laufen die Membranen benachbarter Zellen auf langen Strecken in einem Abstand von etwa 200 Å parallel nebeneinander her. Besondere Kontaktdifferenzierungen lassen sich nicht beobachten; jedoch verengt sich punktiert an manchen Stellen der Interzellular-Spalt bis auf 50 Å (close contacts). Im Cytoplasma hat die Zahl der Mitochondrien und ihre Größe zugenommen. Ihre Form ist vorwiegend plumpoval bis langgestreckt. Die Cristae-Stellung ist bereits geordnet. Die Ausdehnung des Golgi-Apparates hat sich vergrößert. Die übrigen Zellorganellen : rauhes Endoplasmatisches-Retikulum, freie Ribosomen, Vesikel und Granula scheinen zunächst in Quantität und Qualität unverändert.

Im Interzellular-Raum kommen bereits einzelne kleine Bündel aus 5 - 20 dünnen (150-200 Å) Kollagenfibrillen, sowie Einzelfibrillen und Filamente, vor. In dieser ersten Anlage des braunen Fettes lassen sich neben den beschriebenen Zellen und Zellgruppen noch einzelne plump-bipolare Zellen nachweisen, die durch ein stark ausgeprägtes rauhes Endoplasmatisches-Retikulum charakterisiert sind. Es dürfte sich hier um Fibroblasten handeln, die für die Bildung und Sekretion der Interzellularsubstanz verantwortlich sind. Auch im Elektronen-Mikroskop fällt jetzt schon der Reichtum an Kapillaren auf. Es handelt sich vorwiegend um weitulmige Gefäße, die entweder von einer sehr dünnen (dünner als 0.5 μ) organellarmen - oder aber von einem dicken organellreichen Endothel - ausgekleidet werden. Eine Basalmembran ist erst streckenweise und nur angedeutet vorhanden. Diese Kapillaren entsprechen damit morphologisch dem Bild prolieferierender und sich streckender Gefäße, wie sie aus anderen embryonalen Geweben bekannt sind.

Tag 16 ante partum:

Zu diesem Zeitpunkt besteht das braune Fett bereits aus einem dicht gepackten Zellverband. Weite Interzellular-Räume fehlen fast völlig und

und sind höchstens zwischen den Läppchen nachweisbar. Auf langen Strecken verlaufen die Membranen benachbarter Zellen parallel nebeneinander her, wobei der Abstand 1000 Å selten überschreitet. Nur an Stellen, wo drei oder mehr Zellen aneinander stoßen, erweitert sich der Interzellular-Raum zwickelförmig. Hier und in der Umgebung der Kapillaren sind bevorzugt die kleinen Bündel aus Kollagen-Fibrillen lokalisiert. Jedoch auch der Interzellular-Spalt zwischen Endothel und angrenzenden braunen Fettzellen überschreitet selten 2000 Å. Hier ist schon deutlich Basal-Membran ähnliches Material nachweisbar. Die Form der Zellen ist oval bis polygonal; nur selten drängen sich plumpe Fortsätze zwischen benachbarte Zellen oder an die Kapillaren heran. Kleine Fortsätze und Mikrovilli fehlen vollständig. Im Cytoplasma haben sich verglichen mit den Verhältnissen 24 Stunden zuvor wesentliche Veränderungen abgespielt. Die Zellen sind bereits jetzt charakterisiert durch die Zahl und Größe der Mitochondrien. Auch die Menge der Cristae hat zugenommen. Allerdings ist die Packungsdichte und Ordnung der Cristae in den Mitochondrien noch nicht so hoch wie in den Mitochondrien erwachsener Tiere. Auch die elektronenmikroskopische Dichte des Matrix-Raumes

ist vergleichsweise gering. Als weiteres Merkmal dieser Zellen treten jetzt erstmals Fetteinschlüsse auf. Sie sind meistens deutlich größer als die Mitochondrien (bis 2 μ). Während der Entwässerung des Materials in der Acetonreihe wird der größte Teil ihres Inhaltes herausgelöst und es lassen sich deshalb im Elektronenmikroskop nur ein peripherer elektronendichter Randsaum oder einzelne lamellenförmige oder netzartige Fettreste feststellen. Im übrigen Cytoplasma kommen noch zahlreiche freie Ribosomen vor, die in Form von Polysomen gruppiert sind. Die Ausdehnung des Golgi-Apparates hat abgenommen. Einzelne Hohlräume des Endoplasmatischen Retikulums, Vesikel und kleinere Granula werden angeschnitten. Der Kern ist groß und abgerundet und besitzt eine relativ glatte Kontur. Das Karyoplasma ist bis auf einen dünnen Randsaum und kleinere zentrale Chromatin-Verdichtungen aufgelockert und enthält ein bis zwei große Nucleoli.

Tag 17 ante partum:

Die Zahl und auch Größe der Mitochondrien sowie die Packungsdichte der Cristae hat weiter zugenommen. Auffällig ist die Abrundung einzelner Mitochondrien oder vieler Mitochondrien in einer Zelle und ihre geringe elektronenmikroskopische Dichte. In Analogie zu der Morphologie in anderen Zellen muß angenommen werden, daß es sich um eine leichte Mitochondrienschwellung handelt. Solche Veränderungen können natürlich einmal auf präparativen Artefakten beruhen. Das Vorkommen intakter Mitochondrien in den Nachbarzellen macht eine derartige Erklärung aber wenig wahrscheinlich. Eher handelt es sich um verschiedene Funktionszustände der Zellen bzw. der Mitochondrien. In stark geschwollenen Mitochondrien lassen sich parallel-gepackte Bündel stäbchenförmiger (150 - 200 Å) Strukturen darstellen, die eine starke elektronenoptische Dichte aufweisen. Häufig weist das Cytoplasma der Zellen mit geschwollenen Mitochondrien eine stärkere elektronenoptische Dichte als das der Nachbarzellen auf. Dabei sind die übrigen membran-begrenzten Hohlräume - z.B. Golgi-Apparat und Endoplasmatisches-Retikulum - ebenfalls leicht geschwollen. Neben der großen Zahl der Mitochondrien lassen sich im Cytoplasma

der Zellen des braunen Fettgewebes viele freie Ribosomen, Hohlräume des rauhen Endoplasmatischen-Retikulums, einzelne kleine Granula und ein kleiner Golgi-Apparat nachweisen. Die Zahl der bereits beschriebenen Fettinclusionen, deren Inhalt bei der Präparation weitgehend herausgelöst wurde, hat etwas zugenommen. Zwischen den typisch unreifen Fettzellen treten jetzt deutlich unterscheidbare Fibroblasten auf. Sie sind charakterisiert durch ihre vorwiegend bipolare Gestalt, wenn auch vereinzelt sternförmige Formen vorkommen und ihren reichen Gehalt an langgestrecktem rauhem Endoplasmatischem-Retikulum. Die Kapillaren zeigen noch alle Zeichen einer Sprossung: die meisten Endothel-Abschnitte sind noch dick und enthalten zahlreiche Zellorganellen, besonders auch freie Ribosomen. Nur in wenigen Bereichen finden sich die bereits beschriebenen dünnen Endothel-Platten, in denen weitgehend die Zellorganellen fehlen.

Tag 19 ante partum:

Zu diesem Zeitpunkt läßt sich deutlich die bisher schon geschilderte morphogenetische Tendenz der braunen Fettzelle erkennen: Zahl und Größe der Mitochondrien nimmt zu, die Cristae vermehren sich so, daß sie jetzt bereits sehr dicht gepackt sind

und damit dem endgültigen Bild nahekommen. Auffällig ist das Auftreten stark elektronendichter Granula in den Mitochondrien. Die Größe dieser Granula schwankt zwischen $200 \text{ \AA}$ und $2000 \text{ \AA}$. Die größeren Granula sind jedoch bei höheren Vergrößerungen aus den kleinen, $200 \text{ \AA}$ großen, zusammengesetzt. Darüber hinaus ist auch die Zahl und Größe der Fetteinschlüsse deutlich vermehrt. Die übrigen Zellorganellen, Bindegewebe und auch die Kapillaren zeigen gegenüber den bisher geschilderten Verhältnissen keine wesentlichen Unterschiede. Die braunen Fettzellen selbst haben aber nach diesen Befunden einen deutlichen Reifungsprozess durchgemacht.

Kurz vor der Geburt:

Kurz vor der Geburt überrascht die große Zahl von Mitochondrien, die jetzt praktisch das gesamte Cytoplasma dicht gepackt ausfüllen. Ihre Cristae sind dicht gepackt und parallel zur Längsachse der häufig ovalen oder längsgestreckten Mitochondrien angeordnet. Die bereits am Tag 19 ante partum beschriebenen Mitochondrien-Granula sind ebenso noch nachweisbar wie die parallel gepackten Filament-Bündel. Zwischen den Mitochondrien liegen noch zahlreiche freie Ribosomen. Die Zahl und Größe

der übrigen Zellorganellen, z.B. Endoplasmatisches-Retikulum, Vesikel, Granula usw. sind außerordentlich gering. Zahl, Größe und Feinstruktur der Fettinclusionen haben sich gegenüber den bereits am Tag 19 ante partum beschriebenen Verhältnissen nicht wesentlich geändert. Auch kurz vor der Geburt kommen Zellen vor, die vorwiegend große, abgerundete Mitochondrien enthalten. Ihre Cristae ragen von der Peripherie her in den weitgehend matrix-freien zentralen Raum hinein. Diese Mitochondrien müssen also als geschwollen bezeichnet werden. Da auch zu diesem Zeitpunkt in der unmittelbaren Nachbarschaft Zellen mit völlig intakten Mitochondrien vorkommen, ist eine präparativ bedingte, d.h.: artifizielle Schwellung nicht wahrscheinlich. Die Kerne sind vorwiegend rund, die Form der Zellen rund-oval oder plump-polygonal. Fortsätze fehlen an der Oberfläche. Das Karyoplasma weist zahlreiche Chromatin-Verdichtungen, im Zentrum einen mittelgroßen Nucleolus und ein deutliches Rand-Chromatin auf. Die in großer Zahl vorkommenden Kapillaren weisen teilweise alle morphologischen Kriterien der Reife auf: dünnes organell-armes Endothel mit reichlich cytopemptischen Vesikeln. Nur in Kernnähe verdichtet sich das Endothel und enthält auch einige Hohlräume des Endoplasmatischen-Retikulums,

Mitochondrien und einen kleinen Golgi-Apparat.

Andere Endothel-Abschnitte zeigen aber noch dickes organell-reiches Endothel, d.h.: entsprechend wachsende oder proliferierende Kapillaren.

Zum Zeitpunkt der Geburt:

Zu diesem Zeitpunkt wird das Bild beherrscht von einer großen Zahl geschwollener Mitochondrien und einer ausgeprägten Kapillarisation. Die Zahl der Fetteinschlüsse ist stark zurückgegangen, z.T. sind sie nicht mehr nachweisbar. Einige kleine intramitochondriale Matrixeinschlüsse sind erkennbar. Bei starker Vergrößerung stellen sich die Christae der Mitochondrien deutlich als doppelamellige Strukturen dar.

Tag 1 post partum:

Einen Tag nach der Geburt kommt es zu einer ausgeprägten Einlagerung von Fetttropfen in die Fettzelle mit einer Größe bis zu 5 μ . Der Fettgehalt pro Zelle wechselt deutlich. Die Einlagerungen bestehen aus einem homogenen Material mittlerer Elektronendichte. Eine begrenzende Membran ist nicht abgrenzbar. In den Außenzonen lagern sich allerdings häufig Bleigranula ein, sodaß die Außenzone hervorgehoben wird. Störend ist die Neigung zum "shatter", d.h. zur schnittbedingten wellblechförmigen Verformung dieser Einschlüsse. Die Verfettung beginnt mit zarten, wenig elektronendichten Strukturen, die ohne feste Begrenzung locker im Cytoplasma verteilt liegen. Auffällig ist die direkte räumliche

Nachbarschaft von Mitochondrien und eine ange-
deutete Anreicherung von Ribosomen in den Rand-
bereichen. Beim Heranwachsen zu größeren Gebilden
verdrängen sie die benachbarten Zellorganellen,
besonders die Mitochondrien. Ein Kontakt mit diesen
Organellen kann deshalb mechanisch erklärt werden
und muß nicht auf eine funktionelle Beziehung
hinweisen. Neben der großen Zahl cristaereicher
Mitochondrien kommen in diesen Zellen reichlich
freie Ribosomen, einzelne Hohlräume des rauhen Endo-
plasmatischen-Retikulums und ein mittelgroßer
Golgi-Apparat vor. Die Kapillaren sind zum großen
Teil bereits ausgereift. Ihre Endothelauskleidung
ist zwischen 0.2 und 1 μ dick. Sie enthält in den
kernfernen Abschnitten neben einer großen Zahl von
Vesikeln keine Zellorganellen.

Tag 3 post partum:

Am Tag 3 post partum hat sich das elektronen-
mikroskopische Bild gegenüber dem Tag 1 post partum
nur quantitativ verändert. Die Zahl der großen
Fetteinschlüsse hat zugenommen.

Tag 4 post partum:

Die Zahl und Größe der Fetteinschlüsse haben noch
weiter zugenommen. Die Mitochondrien tendieren

jetzt zu einer längsovalen oder sogar langgestreckten Form. Häufig ist der Inhalt der Fetteinschlüsse während der Präparation herausgelöst oder nur noch als Rest an der Peripherie und in Form von Septen nachweisbar. Vereinzelt treten elektronendichte Granula auf, die etwa die Größe von Mitochondrien haben und die den Lysosomen in anderen Zellarten ähnlich sind. Das Kapillarsystem ist ausgereift. Organelreiche, dicke Endothelschnitte sind nur noch sehr selten nachweisbar. Intramitochondriale Einschlüsse sind nicht mehr zu beobachten.

Tag 5 post partum:

Die Größe und Zahl der Fetteinschlüsse hat noch zugenommen. Der Inhalt der Fetteinschlüsse ist häufig noch erhalten, d.h.: elektronenmikroskopisch als homogenes Material mittlerer Elektronendichte nachweisbar. Es zeigt aber häufig typische Shatter-Linien. Im übrigen Cytoplasma überwiegen ovale bis langgestreckte Mitochondrien mit dicht gepackten Cristae - quer zur Längsrichtung verlaufend. Das Endothel der Kapillaren ist nur noch selten dick und organelreich - an vielen Stellen hat es aber die endgültige Dicke erreicht. Erste Axone begleitet von plumpen Schwanzzellen lassen sich vereinzelt in der Peripherie der Fettzellen nachweisen.

Tag 6 post partum:

Gegenüber dem Tag 5 post partum hat sich keine wesentliche Änderung ergeben. Die Zellen sind nach wie vor charakterisiert durch die zahlreichen unterschiedlich großen Fetteinschlüsse und die große Zahl langgestreckter cristae-reicher Mitochondrien. Die Kapillaren enthalten in den letzten Tagen zunehmend und am Tag 6 post partum deutlich sichtbar eine Fülle pinozytotischer Vesikel. Fibroblasten mit reichlich Endoplasmatischem-Retikulum sind als zweite Zellpopulation innerhalb des braunen Fettgewebes deutlich elektronenmikroskopisch zu identifizieren.

Tag 7 und 8 post partum:

An der Morphologie der Fettzellen mit deutlicher Fettbeladung hat sich nichts Wesentliches verändert. Daneben kommen allerdings Zellen vor, die eine deutlich geringere Fettbeladung aufweisen. In solchen Zellen finden sich nur noch wenige und kleine Einschlüsse, aber viele große cristae-reiche, dicht gepackte Mitochondrien. Daneben kommt es zu einer weiteren Reifung des Bindegewebes. Die Zahl der Fibroblasten nimmt zu. Offenbar scheinen diese in dieser frühen postnatalen Phase auch große Mengen an Interzellulärsubstanz zu bilden. Sie enthalten

große Mengen von rauhem Endoplasmatischem-Retikulum. Außerdem nimmt die Zahl der Strukturen im bindegewebigen Interzellular-Raum deutlich zu. Man findet jetzt immer häufiger in der sonst vorwiegend leeren Interzellulärsubstanz kollagene Fibrillen mit einer durchschnittlichen Dicke von 200 Å und angedeuteter Querstreifung. An vielen Stellen sind diese Fibrillen bereits zu Bündeln, parallel-verlaufend, zusammengefaßt. Die außerdem noch vorkommenden zahlreichen kleinen elektronendichten Granula und Fäden müssen in Analogie zu anderen Untersuchungen als Glykosaminoglykane bzw. Proteoglykane definiert werden. Nervenfasern sind jetzt bereits tief in den Fettläppchen nachzuweisen und es treten vereinzelt auch schon elektronendichte Granula im Axoplasma auf.

Tag 15 post partum:

Das elektronenmikroskopische Bild zu diesem Zeitpunkt weist alle Kennzeichen des reifen braunen Fettgewebes auf: Große polygonale Fettzellen mit zahlreichen unterschiedlich großen (bis 20 µ) Fetteinschlüssen, die zum großen Teil während der Entwässerung herausgelöst sind. Daneben kommen die bereits beschriebenen fettärmeren Zellen bis zu völlig fettfreien Zellen in geringer Menge vor.

Solche fettfreien Zellen sind jedoch durch ihren Reichtum an großen cristaereichen Mitochondrien morphologisch zu identifizieren. Das dicht gewebte Kapillarnetz ist durch ein mittelhohes Endothel gekennzeichnet, das zahlreiche Vesikel enthält. Die Fibroblasten haben ein zartes, aber gut darstellbares Gitterfasergerüst entwickelt. Die Nerven sind bis ins Zentrum der Fettläppchen vorgedrungen. Sie zeigen an bestimmten Stellen einen Gehalt an elektronendichten Granula.

VI. DISKUSSION

Aus den vorgelegten morphologischen Untersuchungen geht hervor, daß die Differenzierung des braunen Fettes mit den verwendeten Methoden- Lichtmikroskopie, Histochemie, Elektronenmikroskopie- am Tag 15 ante partum erstmalig nachweisbar wird. Dieser relativ frühe Beginn der Differenzierung bedeutet aber, daß die bis zur morphologischen Manifestation notwendigen biochemischen Schritte noch früher ablaufen müssen. Der Anfang dieser Entwicklung- die Genaktivierung in den entsprechenden Mesenchymzellen- kann also zum Tag 13/14 ante partum angesetzt werden. Da anzunehmen ist, daß in dem völlig temperatur-konstanten Milieu der Amnion-Flüssigkeit ein Funktionieren des braunen Fettgewebes zur Temperaturregulation nicht erforderlich ist, kann dieser Differenzierungsschritt und die weitere Reifung nicht umwelt-geprägt sein. Es muß sich um einen rein genetisch verankerten Vorgang handeln, der ein Organ entwickelt, das erst sehr viel später benutzt wird. Das wesentliche Merkmal der Differenzierung des braunen Fettes sind das Auftreten und die Vergrößerung der Mitochondrien. Da über eine Beteiligung der Mitochondrien bei der Fettsynthese auf Grund morphologischer Befunde an

anderen Organen nichts bekannt ist, ist die Bedeutung dieser Mitochondrien-Vermehrung unklar. Auch ihre spätere Funktion - die Temperatur-Erzeugung durch Verbrennung- kann in diesem frühen Stadium noch nicht ablaufen, da zunächst noch kein verbrennbares Fett existiert und später im temperaturkonstanten Milieu des Uterus die Notwendigkeit einer Temperatur-Regulation nicht gegeben ist. Auch unter diesem Aspekt muß die Vergrößerung und Vermehrung der Mitochondrien als genetisch verankert und damit zunächst noch funktionslos verstanden werden.

Die weitere Entwicklung ist dann gekennzeichnet durch die Differenzierung der Fettzelle selbst: Einlagerung von Lipiden in Form von Vermehrung und Vergrößerung der Fetteinschlüsse und durch Cristae-Bildung der Mitochondrien, die ebenfalls an Zahl und Größe zunehmen. Daneben läuft aber auch die Entwicklung und Reifung des Mesenchyms einschließlich der darin enthaltenen Strukturen, wie Nerven und Bindegewebe ab. Bei der Einlagerung der Lipidtropfen fällt auf, daß ein unterschiedliches Lösungsverhalten gegenüber den Fettlösungsmitteln der Entwässerungsreihe besteht. Während zunächst ein Herauslösen der Lipide nicht beobachtet werden kann, imponieren später die Fetteinschlüsse weit-

gehend als leere Räume. Dieses Verhalten kann einmal bedingt sein durch eine veränderte chemische Zusammensetzung und damit durch eine echte Veränderung des Löslichkeitsverhaltens. Es könnten aber auch die durch Vergrößerung des Fetttropfens bedingten Fixations-Schwierigkeiten eine Rolle spielen.

Neben den Mitochondrien und Lipid-Inklusionen treten während der Differenzierung des braunen Fettgewebes auch zahlreiche Hohlräume des glatten Endoplasmatischen-Retikulums auf. Die membrangebundenen Enzymsysteme dieser Strukturen kommen - in Analogie zu vielen anderen Fett synthetisierenden Zellen - für die Synthese der Lipide in Frage (Merker, 1969). Die Reife des braunen Fettgewebes und die Mitochondrienschwellungen kurz nach der Geburt lassen vermuten, daß bereits zu diesem Zeitpunkt das braune Fettgewebe eine funktionelle Rolle spielt. Die Verbrennung der Fettinklusionen durch eine erhöhte Aktivität der Mitochondrien - die sich durch eine Schwellung auch morphologisch erfassen läßt (Günther et al., 1972) - scheint zu diesem Zeitpunkt besonders sinnvoll zu sein. Zweifellos bedeutet die Notwendigkeit sich an die Temperaturbedingungen der Umwelt anpassen zu müssen für den Embryo eine starke Belastung. Es ist

deshalb nicht überraschend, daß zu diesem Zeitpunkt bereits das Organ, was bei dieser Tierart eine große Bedeutung bei der Temperatur-Regulation hat, seine Funktion beginnt.

Auf Grund der morphologischen Befunde muß damit dem braunen Fett eine vitale Bedeutung im perinatalen Zeitraum zugeschrieben werden. Störungen dieses Organs oder seiner Funktion werden deshalb zu einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit führen müssen. Solche Resultate liegen bereits vor.

Günther et al, 1972 und Laufer et al, 1974 konnten durch Verfütterung Mg-ärmer Diät während der Schwangerschaft eine Schädigung und Differenzierungshemmung des braunen Fettgewebes erreichen. Tatsächlich stieg dabei die perinatale Sterblichkeit beträchtlich an. So konnten die oben genannten Autoren eine starke Zunahme der Resorption von Embryonen in utero und eine Vermehrung unterentwickelter sogenannter retardierter Embryonen im Vergleich zu Embryonen normal ernährter Muttertiere finden.

Eine Schwierigkeit bei der Deutung funktioneller Zusammenhänge im perinatalen Zeitraum bleibt das relativ späte Einwachsen von Nerven in das braune Fettgewebe (Bargmann, 1971). Nach allen bisher vorliegenden Untersuchungen muß vermutet werden, daß

das braune Fett reguliert und stimuliert wird durch die Aktivität sympathischer Nerven, d.h.: durch die Ausschüttung von Katecholaminen. Eine derartige Nervenversorgung, wie sie den Erwachsenen-Verhältnissen entsprechen würde, ist aber zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht vorhanden. Erst in der postnatalen Periode wachsen Nerven in das braune Fettgewebe ein und entwickeln hier die typischen Endabschnitte. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß die Nerven keinen differenzierungsfördernden Einfluß auf das braune Fett haben. Solche Einflüsse der Nerven sind am Muskelgewebe und bei der Entstehung von Amphibien-Extremitäten nachgewiesen. Aber auch die perinatale Funktionssteigerung kann deshalb nicht auf die Aktivität der sympathischen Nerven zurückgeführt werden. Es erhebt sich hier die Frage, wie die Funktion des braunen Fettgewebes im perinatalen Zeitraum stimuliert und reguliert wird.

Schließt man einen endogenen - noch nicht bekannten Mechanismus - aus, so kommen am ehesten noch die mit dem Blut zugeführten Katecholamine in Betracht (Hahn, 1965).

Das Nebennierenmark als hauptsächliche Quelle der Katecholamine ist schon frühzeitig differenziert und enthält zum Zeitpunkt der Geburt zahl-

reiche Granula. Elektronenmikroskopisch können alle Zeichen der Hormonsynthese nachgewiesen werden (Merker, 1973 ; Nashat, 1974).

Es wäre also interessant zu prüfen, ob die unter dem Geburtsstress vermutete Ausschüttung von Adrenalin gleichzeitig auch die Funktion des braunen Fettgewebes stimuliert und damit an der Temperaturadaptation von temperatur-konstantem Amnionmilieu zur temperatur-instabilen Umwelt teilnimmt (Abdulla, 1972).

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Aus den lichtmikroskopischen, histochemischen und elektronenoptischen Befunden lässt sich zusammenfassend sagen, daß das braune Fettgewebe bei weißen Mäusen vor dem Tag 15 ante partum nicht nachweisbar ist, und erst jetzt die Differenzierung beginnt. Von diesem Tag an läuft aber eine intensive Entwicklung ab, die der wichtigen Funktion dieses Organs zum Zeitpunkt der Geburt entspricht. In zunehmenden Maße lagern die Zellen Lipide ein und vermehren die Zahl ihrer Mitochondrien in großem Maße. Alles deutet darauf hin, daß das braune Fettorgan im perinatalen Zeitraum bei den untersuchten homoithermen Tieren die Aufgabe hat, durch massive Verbrennung energiereichen Materials - des Fettes - den Tieren nach der Geburt eine konstante Körpertemperatur zu gewährleisten und dies vor allem mittels der sogenannten " zitterfreien " Thermogenese und nicht mittels des weitaus unökonomischeren Kältezitterns.

Im frühen postnatalen Zeitraum kommt es zu einer gewaltigen Stoffwechselaktivität des braunen Fettes. Einige Tage postnatal scheint auch das autonome Nervensystem in die Stimulation und Regulation einzugreifen, da jetzt erste Axone in den Randge-

bieten der Fettläppchen zu finden sind. Direkt unter der Geburt müssen wir einen humoralen Regulationsmechanismus postulieren, da keine nervale Mitbeteiligung morphologisch zu erkennen ist.

Abschließend ist festzustellen, daß Abwesenheit bzw. Funktionsminderung dieses Organs im perinatalen Zeitraum zu einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit führt.

Dies dokumentiert umso eindringlicher die wichtige Funktion des braunen Fettes.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- ABDULLA, Y.H. and
Mc FARLANE, E. Action of dopamine and noradrenaline
on synaptic transmission in sym-
pathetic ganglia of brown fat.
Biochemical Pharmacol., 21, 592-597
(1972)
- AFZELIUS, B.A. Proceedings of the 6th Int. Congress
of Electron Microscopy, Kyoto.
R. Uyeda, editor.
Maruzen Co. Ltd Tokyo
2, 359 - 360, (1966)
- BALL, E.G. and
JUNGAS, R.L. On the action of hormones which
accelerate the rate of oxygen con-
sumption and fatty acid release in
rat adipose tissue in vitro.
Proc. Nat. Acad. Sci.-Wash.-
47, 932 - 941, (1961)
- BARGMANN, W. Zur Systematik der Fettgewebe.
Anat. Anz., 129, 218 - 224, (1971)
- BARGMANN, W. über die Zellen des braunen Fettes
und ihre Innervation.
- HEHN, G.V. und
LINDNER, E. Z. Zellforschung. 85, 601 - 613, (1968)
- BARNARD, T. The ultrastructural differentiation
of brown adipose tissue in the rat.
J. Ultrastructure Research,
29, 311 - 332, (1969)

- BARNARD, T. and
LINDBERG, O. Ultrastructural changes in the
chondriome during perinatal develop-
ment in the brown adipose tissue of
fats.
J. Ultrastructure Research,
29, 293 - 310, (1969)
- BARNARD, T.
SKALA, J. and
LINDBERG, O. Changes in interscapular brown
adipose tissue of the rat during
postnatal development and after
cold acclimation.
I. Activities of some respiratory
enzymes in the tissue.
Comp. Biochem. Physiol.
33, 499 - 508, (1970)
- BRÜCK, K. Temperature regulation in the new-
born infant.
Biol. Neonat. - Basel -
3, 65 - 119, (1961)
- BRÜCK, K. und
WÜNNENBERG, B. Blockade der chemischen Thermo-
genese und Auslösung von Muskel-
zittern durch Adrenolytika und
Ganglienblockade beim neugeborenen
Meerschweinchen.
Pflüger's Arch. ges. Physiol.
282, 376 - 389, (1965)

BRÜCK, K. und
WÜNNENBERG, B.

Untersuchung über die Bedeutung des
multiloculären Fettgewebes für die
Thermogenese des neugeborenen Meer-
schweinchens.

Pflüger's Arch. ges. Physiol.

282, 376 - 389, (1965)

BRÜCK, K. und
WÜNNENBERG, B.

Über die Modi der Thermogenese beim
neugeborenen Meerschweinchen.

Pflüger's Arch. ges. Physiol.

282, 362 - 375, (1965)

BRÜCK, K. and
WÜNNENBERG, B.

The influence of ambient temperature
in the process of replacement of
non-shivering by shivering thermo-
genesis during postnatal development
Fed. Proc., 25, 1332 - 1336, (1966)

BRÜCK, K.

The mechanism of cold-induced heat-
production in newborn animals.

Biometeorology II.

Proc. 3rd. Int. Biometeorology Congress

Sept. 1963 , 241 - 250,

Pergamon Press 1966 - Oxford, London,

Edinburgh, New-York, Toronto, Paris,

Frankfurt

BRÜCK, K. und
WÜNNENBERG, B.

Beziehung zwischen Thermogenese im
braunen Fettgewebe, Temperatur im
cervicalen Anteil des Vertebralkanal
und Kältezittern.

Pflüger's Arch. ges. Physiol.

290, 167 - 183, (1966)

BRÜCK, K. und
WÜNNENBERG, B.

Eine kälteadaptive Modifikation:
Senkung der Schwellentemperatur für
Kältezittern.

Pflüger's Arch. ges. Physiol.

293, 226 - 235, (1967)

BRÜCK, K.

Die Bedeutung des braunen Fettge-
webes für die Temperaturregulation
des neugeborenen und kälteadaptierten
Säugers.

Naturwissenschaften, 54, 156-162, (1967)

CANNON, B.

Control of fatty-acid oxidation in
brown-adipose-tissue mitochondria.

European J. of Biochem.

23, 125 - 129, (1971)

CAMERON, I. L. and
SMITH, R. E.

Cytological response of brown-adipose-
tissue in cold exposed rats.

J. Cell Biol. 23, 89 - 100, (1964)

COTTLE, W. H. and
CARLSON, L. D.

Regulation of heat production in
cold adapted rats.

Proc. soc. exp. Biol. (N.Y.)

92, 845 - 849, (1956)

COSTLE, M. K. W. and
COTTLE, W. H.

Adrenergic fibers in brown fat of
cold-acclimated rats.

J. of Histochem. and Cytochem.

18, 116 - 119, (1970)

- DAVIS, T.R.A. and
MAYER, J. Demonstration and quantitative determination of the contribution of physical and chemical thermogenesis on acute exposure to cold.
Amer.J.Physiol. 181, 657-678, (1955)
- DAVIS, T.R.A. Regulation of shivering and non-shivering heat-production during acclimation of rats.
Amer.J.Physiol. 198, 471-475, (1960)
- JOHNSTON, D.R. Changes in the oxygen-consumption of newborn guinea pigs and rabbits on exposure to cold.
J.Physiol.(Lond.) 168, 22-42, (1963)
- BELL, F.L. and
CREMER, B.J. Brown adipose tissue and the response of new-born rabbits to cold.
J.Physiol. 172, 216 - 238, (1964)
- DAWES, G.S. and
MESTYAN, G. Non-shivering thermogenesis and brown adipose tissue in the new-born infant.
Nature(Lond.) 206, 201, (1965)
- DAWKINS, M.J.R. and
HULL, D. Brown adipose tissue and the response of new-born rabbits to cold.
J.Physiol. 169, 101, (1963)
- DAWKINS, M.J.R. Localisation of catecholamines in brown fat.
Nature, 209, 1144-1145, (1966)
- DUCKETT, S. and
PEARSE, A.G.E.

- DEPOCAS, F. Energy metabolism of the white rat
after acclimation to warm and cold
environment.
J.appl.Physiol.10, 393-397, (1957)
- DEPOCAS, F. The calorigenic response of cold-
acclimated white rats to infused
noradrenaline.
Canad. J. Biochem.38, 107-114, (1960)
- DERRY, D.M. Brown and white fat during the life
of the rabbit.
- MORROW, E. Development Biol.
27, 204 - 208, (1972)
- DONHOFFER, S. Brown adipose tissue and thermo-
regulatory heat production in the rat.
Nature(Lond.)203, 765-766, (1964)
- SARDY, F. and
SZEGVARI, G. Morphology of adipose cells in lambs
at birth and during subsequent
transition of brown to white adipose
tissue in cold and warm conditions.
The American J. of Anat.
133, 143 - 149, (1972)
- GEMMELL, R.T. De mure alpino.
Midici Tigurini Historiae-
Animalium Liber II. Qui est de
Quadrupedibus Quiparis. p.840, (1551)
- BELL, A.W. and
ALEXANDER, G.
- GESNER, C.

- GÜNTHER, Th. Struktur und Funktion des braunen
SCHMALBECK, J. Fettgewebes im Mg-Mangel.
DORN, F und Z.klin.Chem.klin. Biochem.
MERKER, H.J. 10, 425 - 429, (1972)
HAHN, P. Changes in the reactivity of white
SKALA, J. and brown adipose tissue in vivo and
VIZEK, K. and in vitro to adrenaline and nor-ad-
NOVAK, M. renaline during postnatal development
of the rat.
Physiologia bohemoslov
14, 546 - 552, (1965)
HAHN, P. and Changes in interscapular brown adipose
SKALA, J. tissue of the rat during perinatal
development and after cold acclimation
III. Some cytoplasmic enzymes.
Comparative Biochem. and Physiol.
41, 147 - 155, (1972)
HAHN, P. and Carnitine and brown adipose tissue
SKALA, J. metabolism in the rat during
development.
The biochemical J. 127, 107-112, (1972)
HANNON, J.P. Some physiological and biochemical
Evonuk, E. and effects of norepinephrine in the
LARSON, A.M. cold - acclimated rat.
Fed. Proc. 22, 783-787, (1963)

- HEATON, M.J. The distribution of brown adipose tissue in the human.
J.Anat. 112, 35 -39,(1972)
- HEIM, T. and Blood-flow in brown adipose tissue.
HULL, D. J.Physiol. 181, 60-61,(1965)
- HEIM, T. and The blood-flow and oxygen consumption
HULL, D. of brown adipose tissue in the new-born rabbit.
J.Physiol. 186, 42 - 55,(1966a)
- HELLMAN, B. and Cell renewal in the white and brown
HELLERSTRÖM, C. adipose tissue of the rat.
Acta path. microbiol.Scand.
51, 347 - 353,(1961)
- HEROUX, O. Acclimation of adrenalectomized rats
to low environmental temperature.
Amer.J.Physiol.181, 75-78,(1955)
- HEROUX, O. Metabolism and muscle activity of
anesthetized warm and cold acclimated
HART, J.S. and rats on exposure to cold.
DEPOCAS, F. J.appl.Physiol.9, 399-403,(1956)
- HITTELMAN, K.J. Studies on the energy metabolism of
brown adipose tissue.
Ph.D. Thesis, University of California
-Los Angeles -(1967)

- HOOK, W.E. and
BARRON, E.S.G. The respiration of brown adipose tissue and kidney of the hibernating and non-hibernating ground-squirrel. *Amer.J.Physiol.* 133, 56-63, (1941)
- HORWITZ, B.A. Bioenergetics of brown adipose tissue. *Lipids*, 5, 30-34, (1970)
- HERD, P.A. and
SMITH, R.E. Role of the sympathetic nervous system in the control of chemical regulation of heat production. *Amer.J.Physiol.* 190, 247- 251, (1957)
- HSIEH, A.C.L.
CARLSON, L.D. and
GRAY, G. Role of adrenaline and noradrenaline in chemical regulation of heat-production. *Amer.J.Physiol.* 190, 243-246, (1957)
- HSIEH, A.C.L. and
GRAY, G. The effect of removing brown adipose tissue on heat production in the new-born rabbit. *J.Physiol.* 175, 58, (1964)
- HULL, D. and
SEGALL, M.M. The oxygen consumption and body temperature of new-born rabbits and kittens exposed to cold. *J.Physiol.* 177, 192-202, (1965)
- HULL, D. and
SEGALL, M.M. Heat production in the new-born rabbit and the fat content of the brown adipose tissue. *J.Physiol.* 181, 468-477, (1965)

- HULL,D. and
SEGALL,M.M. The contribution of brown adipose
tissue to heat production in the
new-born rabbit.
J.Physiol.181,449-457,(1965)
- Jansky,L. Adaptability of heat production
mechanisms in hmoitherms.
Acta Univ.Carol.Biol., 1-91,(1965)
- JANSKY,L. and
HART,J.S. Cardiac output and organ blood flow
in warm and cold-acclimated rats
exposed to cold.
Can.J.Physiol.Pharmac.46,653-659,(1968)
- JMAI,Y. Calorigenesis of brown adipose tissue
in cold exposed rats.
Proc.Soc.exp.Biol.Med.
127, 717-719,(1968)
- JOHANNSON,B. Brown fat: a review.
Metabolism,8 ,221-240,(1959)
- JOHNSTON,D.W. The absence of brown adipose tissue
in birds.
Comparative Biochem. and Physiol.
40,1109-1115,(1971)
- KLINGENBERG,M. Structur und funktionelle Biochemie
der Mitochondrien.
II.Die funktionelle Biochemie der
Mitochondrien.
Funktionelle und morphologische
Organisation der Zelle.
Springer(Berlin),69-81,(1963)

- KNIGHT, B.L. and MYANT, N.B. The effect of noradrenaline on glyceride synthesis and oxidative metabolism in vitro in the brown fat of new-born rabbits. The Biochem.J. 125, 1-14, (1971)
- LAUFER, K. Prä- und postnatale Entwicklung des braunen Fettgewebes im Mg-Mangel. 1974 - in press -
- MERKER, H.J.
- DORN, F. and GÜNTHER, T.
- LEVER, J.D. The fine structure of brown adipose tissue in the rat with observations on the cytological changes following starvation and adrenalectomy. Anat.Rec. 128, 361-372, (1957)
- LEVER, J.D. and CHAPELL, J.B. Mitochondria isolated from brown adipose tissue and liver. J.Biophys.Biochem.Cytology 4, 287-290, (1957)
- LINDBERG, O. Studies of the mitochondrial energy transfer system of brown adipose tissue.
- DE PIERRE, J.
- RYLANDER, E. and SYDBOM, R. Commun.Third Meeting Fed.Europ. Biochem.Soc.-Warsaw- 139, (1966)

- LINDBERG, O. Studies on the mitochondrial energy transfer system of brown adipose tissue.
- DE PIERRE, J. J. Cell Biol. 34, 293 - 310, (1967)
- RYLANDER, E. and AFZELIUS, B. A. Changes in interscapular brown adipose tissue of rat during perinatal and early postnatal development and after cold acclimation.
- LINDGREN, G. and BARNARD, T. IV. Morphometric investigation of mitochondrial membrane alterations. Exptl. Cell Research 70, 81-89, (1972)
- MERKER, H. J. Synthese, Wirkung und Abbau der Gestagene. Die Gestagene -HDB exp. Pharmakologie- Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg-New-York, Bd. XXII; Teil 2
- MERKER, H. J. Morphology of the development of endocrine tissue in human embryos. German-British Pharmacological Conf. 1973 - in press
- HOOKE, E. E. and UNDERWOOD, M. G. Possible role of nor-adrenaline in control of heat production in newborn mammals. Lancet, 1277-1278, (1960)

- MOORE, R.E. and
UNDERWOOD, M.C.
The thermogenic effect of nor-adrenaline in newborn and infant kittens and other small mammals.
A possible hormonal mechanism in the control of heat production.
J. Physiol. 168, 290-317, (1963)
- MOORE, R.E. and
SIMMONDS, M.A.
Decline with age in the thermogenic response of young rat to l-noradrenaline.
Fed. Proc. 25, 1329 - 1331, (1966)
- NAPOLITANO, L. and
FAWCETT, D.
The fine structure of brown adipose tissue in the newborn mouse and rat.
J. Biochem. Biophys. Cytology 4, 685 - 692, (1958)
- NASHAT, A.
Die entwicklung der Nebenniere bei Mäusen im elektronenmikroskopischen Bild.
Inaugural Dissertation - unpublished-
- NOVAK, M.
Human neonatal subcutaneous adipose tissue.
- MONKUS, E. and
PARDO, V.
Biol. of the Neonate 19, 306-321, (1971)
- OHKAWA, K.I.
Unusually high mitochondrial alpha-glycerophosphate-dehydrogenase-
- VOGT, M.T. and
FARBER, E.
activity in the rat brown adipose tissue.
J. Cell Biol. 41, 441 - 449, (1969)

- PEDERSEN, J.I. and GRAV, H.J. Physiologically induced loosecoupling of brown adipose tissue mitochondria correlated to endogenous fatty acids and adenosine phosphates. European J. of Biochem. 25, 75-83, (1972)
- PRUSINER, S.B. and POE, M. Thermodynamic considerations of mammalian thermogenesis. Nature (Lond.) 220, 235-237, (1968)
- PRUSINER, S.B. Oxidative metabolism in cells isolated from brown adipose tissue. I. Catecholamine and fatty acid stimulation of respiration. Europ. J. Biochem. 6, 15-22, (1968)
- CANNON, B. and LINDBERG, O. Mitochondrien aus braunem Fettgewebe: Enzyme und Atmungskettenphosphorylierung während der prä- und post-natalen Entwicklung des interscapularen Fettkörpers des Meerschweinchens. Hoppe-Seylers' Z. phys. Chem. 349, 1711-1724, (1968)
- RAFAEL, J. Time-dependent response of brown fat in cold exposed rats. Amer. J. Physiol. 212, 519-525, (1967)
- KLAAS, D. and HOHORST, H.J. The enzyme histochemistry of developing brown fat in the fetal rat. Histochemie 21, 147-159, (1970)
- ROBERT, J.C. and SMITH, R.E.
- SCHRADER, R.E. and ZEMAN, F.J.

- SCOPES, J.W. and TIZARD, J.P.M. The effect of intravenous nor-adrenaline on the oxygen consumption of new-born mammals. J.Physiol.165, 305-326, (1963)
- SELIGMAN, A.M. Nondroplet ultrastructural demonstration of cytochrome oxidase activity with a polymerizing osmophilic reagent, di-amino-benzidine (DAB). J.Cell Biol.38, 1-14, (1968)
- WASSERKRUG, H.L. and HANKER, J.S. Histogenesis of brown adipose tissue in vivo and in organ culture. Anat.Rec.28, 581-595, (1956)
- SKALA, J. Changes in Interscapular brown adipose tissue of the rat during early post-natal development and after cold acclimation. II. Mitochondrial changes. Comp.Biochem.Physiol.33, 509-528, (1970)
- SMALLEY, R.L. and DRYER, R. Brown fat: thermogenetic effects during arousal from hibernation. Science 140, 1333-1334, (1963)
- SMITH, R.E. Thermoregulation by brown adipose tissue in cold. Fed.Proc. 21, 221, (1962)
- SMITH, R.E. and HOOK, R.J. Brown fat: thermogenetic effector of arousal in hibernators. Science, 140, 199-200, (1963)

- SMITH,R.E. and
ROBERTS,J.C. Thermogenesis of brown adipose tissue
in cold acclimated rats.
Amer.J.Physiol.206,143-148,(1964)
- SMITH,R.E. Thermoregulatory and adaptive behavior
of brown adipose tissue.
Science 146,1686 - 1689,(1964)
- SUTER,E.R. The ultrastructure of brown adipose
tissue in perinatal rats.
Experientia 25,286-287,(1969)
- SUTER,E.R. The fine structure of brown adipose
tissue.- 1. Cold-induced changes in
the rat.
J.Ultrastruct.Res.26,216-241,(1969)
- SUTER,E.R. and
STÄUBLI,W. An ultrastructural histochemical
study of brown adipose tissue from
neonatal rats.
J.of Histochem.Cytochem.
18, 100-106,(1970)
- THOMPSON,J.F. Some metabolic characteristics of
SMITH,R.E. brown fat with particular reference
to the mitochondria.
NANCE,D.A. and
HABECK,D.A. Comp.Biochem.Physiol.25,783-804,(1968)
- THOMPSON,J.F. Ultrastructural and biochemical changes
HABECK,D.A. in brown fat in cold-exposed rats.
NANCE,D.A. and
BEETHAM,K.L. J.Cell Biol. 41,312-334,(1969)

- WASSERMANN, F. Die Fettorgane des Menschen.
Z. Zellforschung 3, 235 - 328, (1926)
- WASSERMANN, F. Wachstum und Vermehrung der lebenden
Masse.
Handbuch der mikroskopischen Anatomie
- Möllendorf - I.-2. Teil, (1929)
- WILLIAMSON, J. R. Control of metabolism in brown adipose
PRUSINER, S. tissue.
- OLSON, M. S. and Lipids 5, 1-14, (1970)
- FUKAMI, M.
- WIRSEN, C. Adrenergic innervation of adipose
tissue examined by fluorescence
microscopy.
Nature (Lond.) 202, 913, (1964)
- WIRSEN, C. and Catecholamines in brown fat.
- HAMBERGER, B. Nature (Lond.) 214, 625-626, (1967)
- ZEISENBERGER, E. and Quantitative Beziehung zwischen Nor-
adrenalin Effekt und Ausmaß der zitter-
freien Thermogenese beim Meer-
schweinchen.
Plüger's Arch. ges. Physiol.
296, 263-275, (1967) .

F I L D A N H ' A N G

Abb. 1:

Mausembryo Tag 14 ante partum.

Hirnanlage und die anderen Organe bereits
gut abgrenzbar.

Noch kein braunes Fett vorhanden.

H= Hirnanlage

Hz= Herz

Le= Leber

Vergrößerung: 5:1



Abb. 3:

Mäuseembryo Tag 16 ante partum.

Deutliche Differenzierung der großen
Körperhöhlenorgane.

Großer Thymus (T); Lunge(L).

Zusätzlich gut ausgebildeter interscapularer
brauner Fettkörper(Pfeil).

Vergrößerung: 5:1

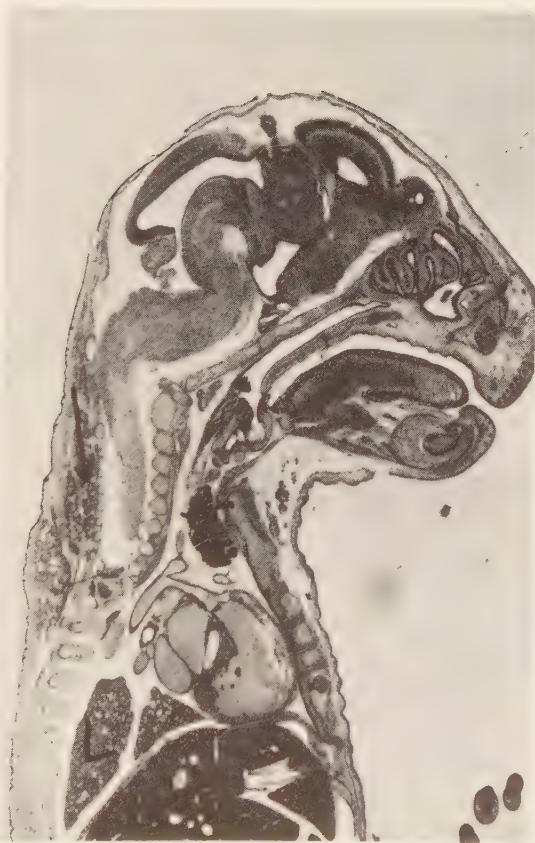


Abb. 4:

Mäuseembryo Tag 17 ante partum.

Zunehmende Ausdifferenzierung der Hirnanlage(H).
und der thorakalen Organe: Lunge(L) mit Anschluß
an die Mund-Rachen-Region und das Herz(Hz) mit
den großen Gefäßen: Aorta(A).

Sehr gut ausgebildeter brauner Fettkörper(Pfeil).

Vergrößerung: 5:1



Abb. 5:

Ausschnitt aus dem interscapularen braunen
Fettkörper eines Mäuseembryonen Tag 16 ante partum
Die typische Läppchenstruktur des braunen Fett-
gewebes im lockeren subcutanen Bindegewebe(Bg)
lässt sich bereits gut darstellen(Pfeil).
Vergrößerung: 10:1

Abb.6:

Interscapulares braunes Fettgewebe Tag 16
ante partum.
Lockerer Bindegewebe(Bg).Noch keine deutliche
Fetteinlagerung.
Vergrößerung: 25:1

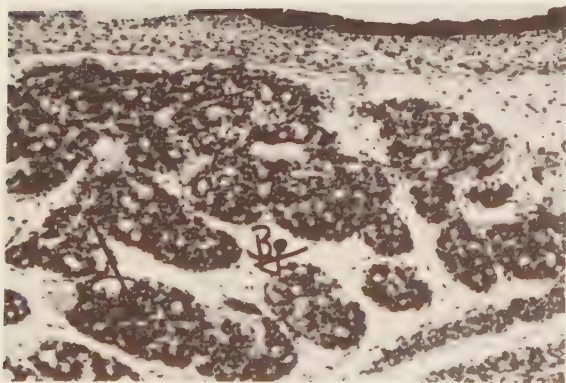
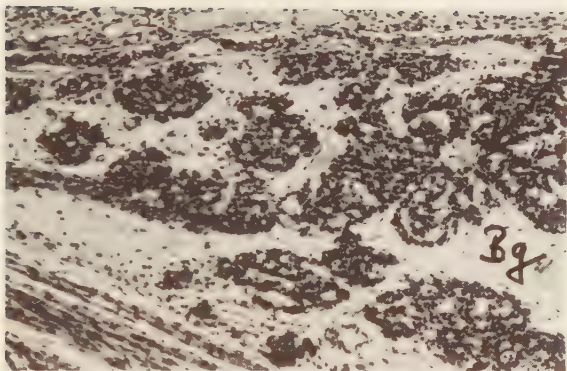


Abb.7:

Interscapulares Braunes Fett Tag 15
ante partum.

Cytochrom-Oxydase-Färbung.

Erste Anzeichen einer Zunahme an Größe
und Zahl der Mitochondrien im braunen
Fettgewebe.

Vergrößerung: 40:1

Abb. 8:

Interscapulares braunes Fett Tag 17
ante partum.

Cytochrom-Oxydase-Färbung.

Ereinzelte Fetttropfeneinlagerung(Pfeil).

Deutliche Enzymaktivität=große Zahl von
positiven Granula im Vergleich mit dem
übrigen Mesenchym.

Vergrößerung: 25:1

Abb.9:

Interscapulares braunes Fett Tag 0 .

Cytochrom-Oxydase-Färbung.

Deutliche Fettspeicherung(Pfeile)und
Enzymaktivität.

Vergrößerung: 40:1

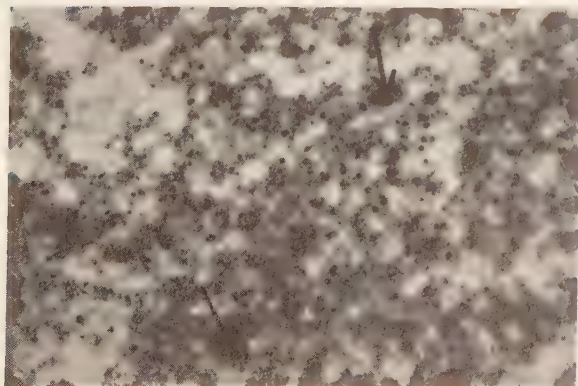
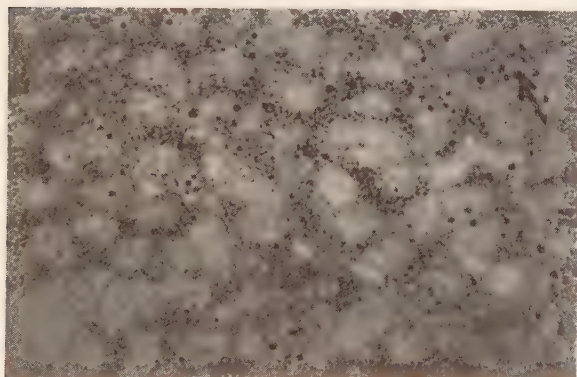
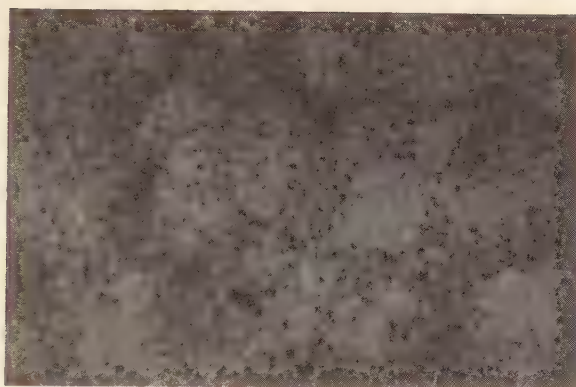


Abb. 10:

Interscapulares braunes Fett Tag 2
post partum.

Cytochrom-Oxydase -Färbung

Grosse nicht spezifisch angefärbte
homogen violette Fetteinschlüsse(F).

Vergrößerung: 40:1

Abb.11:

Interscapulares braunes Fett Tag 8
post partum.

Cytochrom-Oxydase-Färbung.

Zahlreiche große violette Fetteinschlüsse
mit randständigen bräunlichen Mitochondrien
und starker Enzymaktivität.

Vergrößerung: 100:1

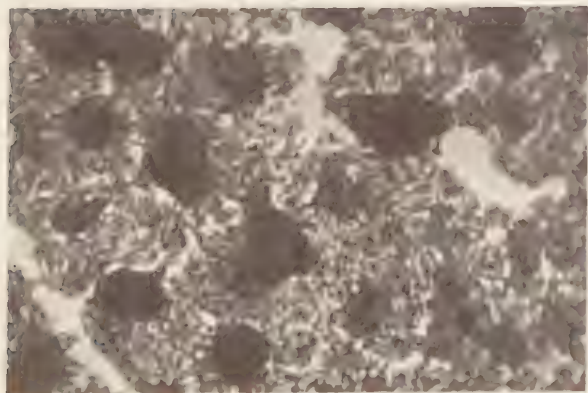


Abb. 12:

Braunes Fett Tag 15 ante partum.

im Cytoplasma einer sich differenzierenden
Fettzelle einige plumpovale bis langgestreckte
Mitochondrien(M).Großer Zellkern(N) mit
Nucleolus(No).

Endoplasmatisches Retikulum=(ER).

Vergrößerung: 27 000 : 1



Abb.13:

Braunes Fett Tag 15 ante partum.

Erste Anlage des braunen Fettkörpers im lockeren mesenchymalen Zellverband.

Zellkern(N).Nucleolus(No).Zahlreiche Kapillaren(K) und mit stark ausgeprägtem rauhem endoplasmatischen Retikulum(ER) angefüllter Fibroblast(FB).

Vergrößerung: 10500 : 1

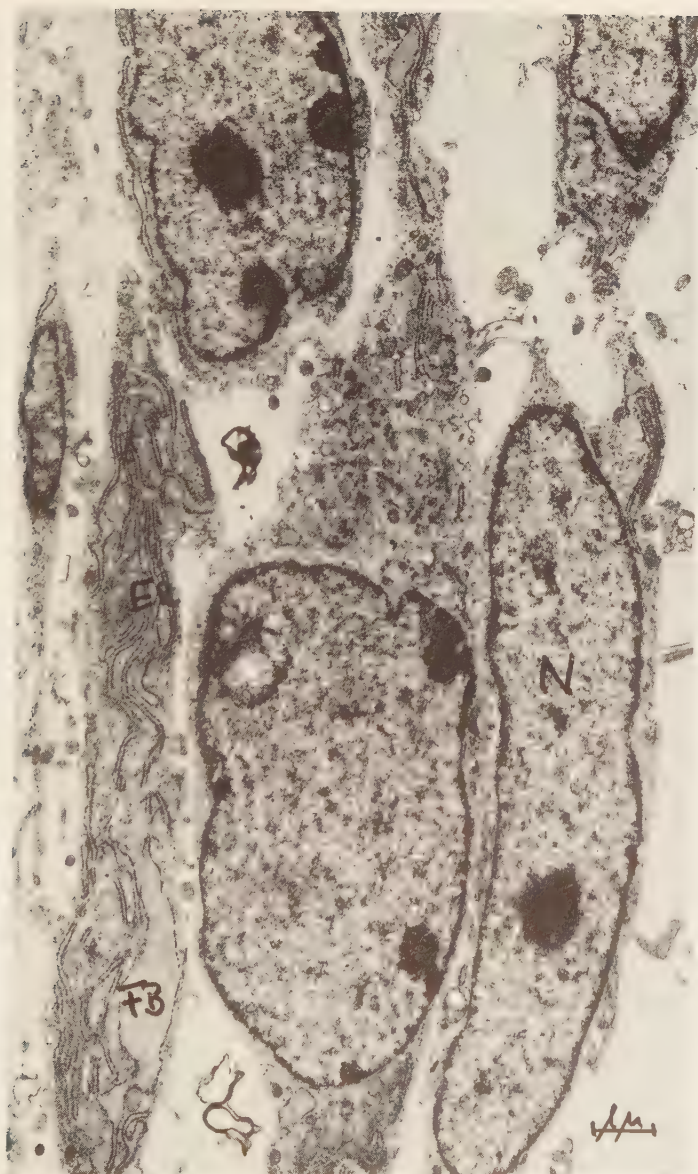


Abb. 14:

Braunes Fett Tag 16 ante partum.

Zu diesem Zeitpunkt liegt bereits ein dicht gepackter Zellverband vor. An Stellen, wo drei oder mehr Zellen aneinander stoßen findet sich ein zwickelförmiger Interzellular-Raum(Pfeile).

Die Zellen haben ihre Mitochondrienzahl auffällig vermehrt(M). Zellkern(N).

Vergrößerung: 17500 : 1

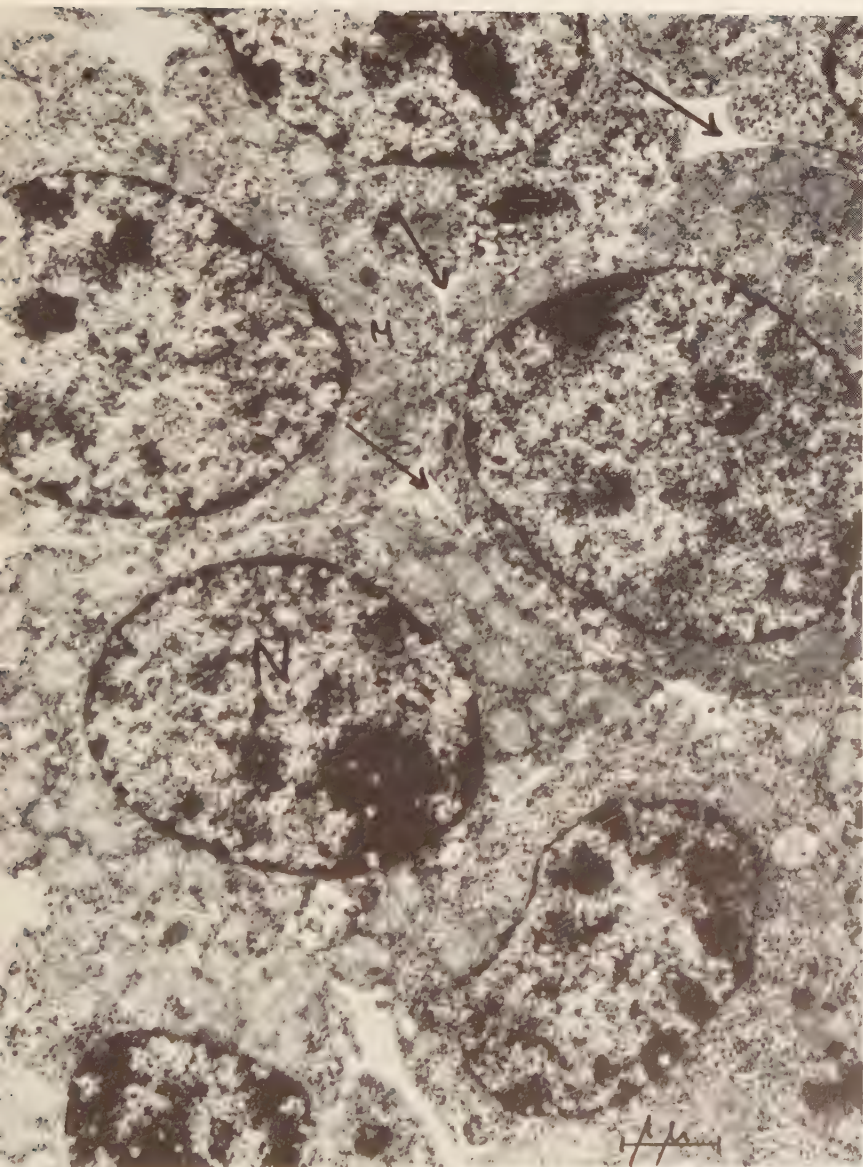


Abb. 15:

Braunes Fett Tag 16 ante partum.

Größere Mitochondrien(M) vom Crista-Typ(Pfeil) prägen das Bild.

Erstmals treten Fetteinschlüsse auf(F), deren Inhalt durch die Fixation herausgelöst ist.

Nur netzartige oder lamellenförmige am

Rande der Inclusionen befindliche Fettreste

sind vorhanden(Pfeile ). Zellkern(N),

freie Ribosomen(R).

Vergrößerung: 35 000 : 1

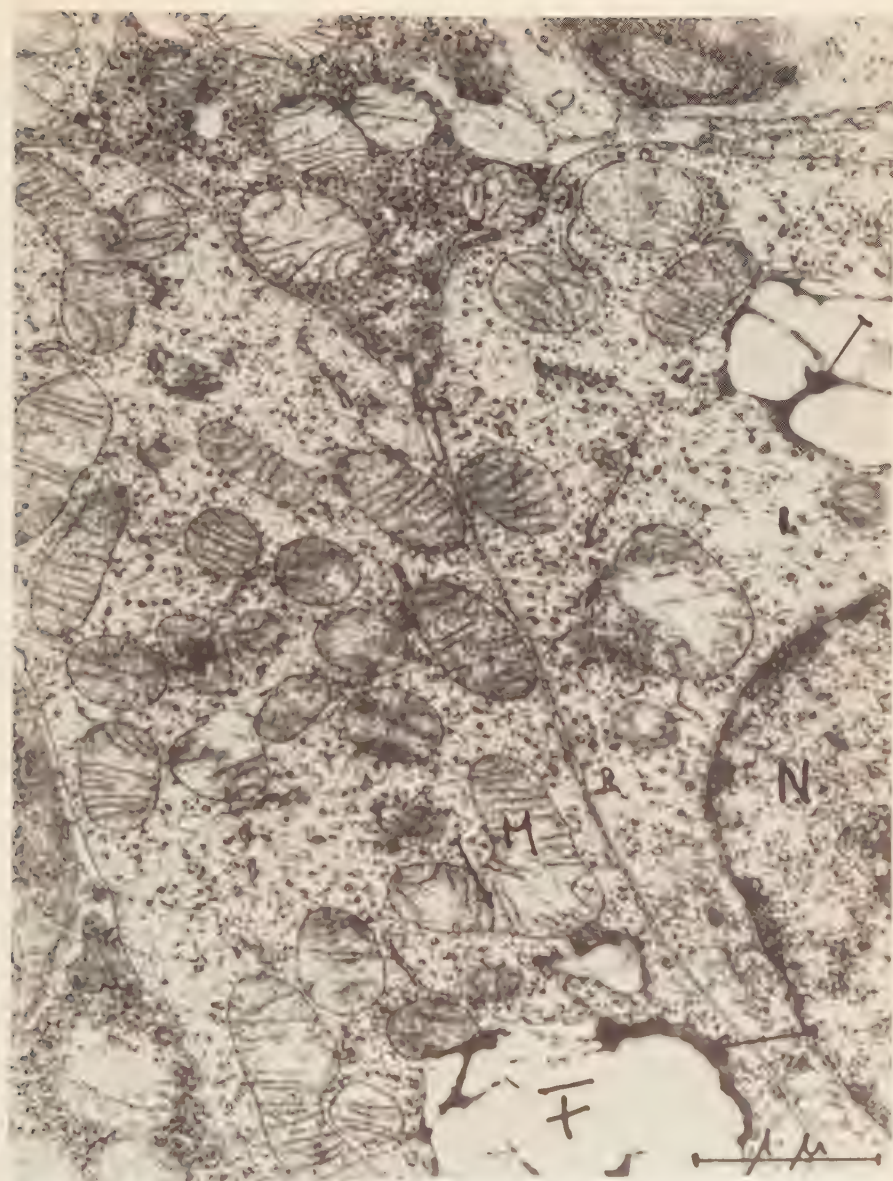


Abb. 16:

Braunes Fett Tag 17 ante partum.

Am Tag 17 ante partum weist das braune Fett zahlreiche Mitochondrien (M) auf, die ihrerseits Cristae (Pfeil) mit erhöhter Packungsdichte aufweisen.

Fibroblasten (FB) mit langgestrecktem rauhen endoplasmatischen Retikulum (ER) treten deutlich in Erscheinung. Daneben einige noch undifferenzierte Zellen.

Eventuell handelt es sich um Mesenchymzellen (Me). Fetteinschlüsse (F).

Vergrößerung: 10 500 :1

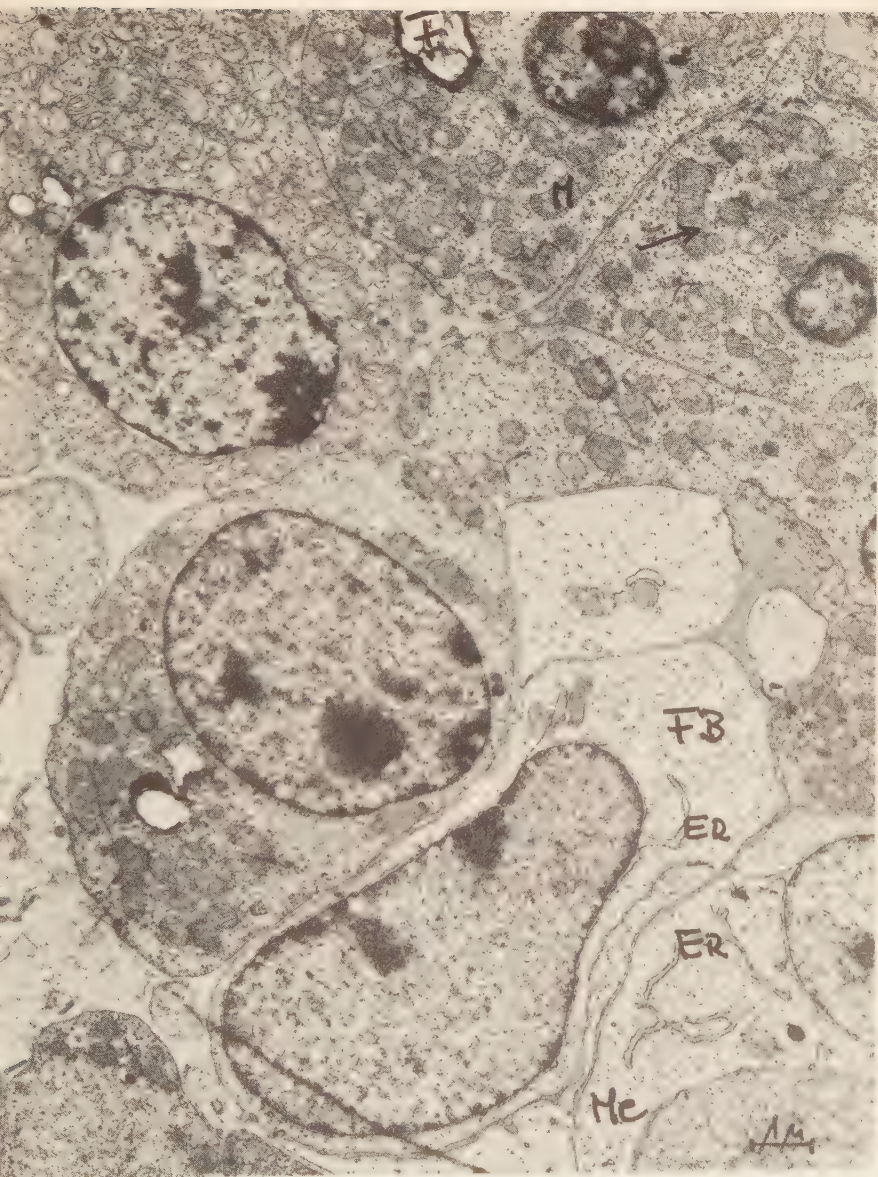


Abb.17:

Braunes Fett Tag 17 ante partum.

In höherer Vergrößerung lassen die Mitochondrien(M) leichte Zeichen der Schwellung erkennen: Abrundung (Pfeile) und geringere elektronenoptische Dichte (Pfeile ). Freie Ribosomen=(R). Endoplasmatisches Retikulum=(ER).

Vergrößerung: 42 000 : 1

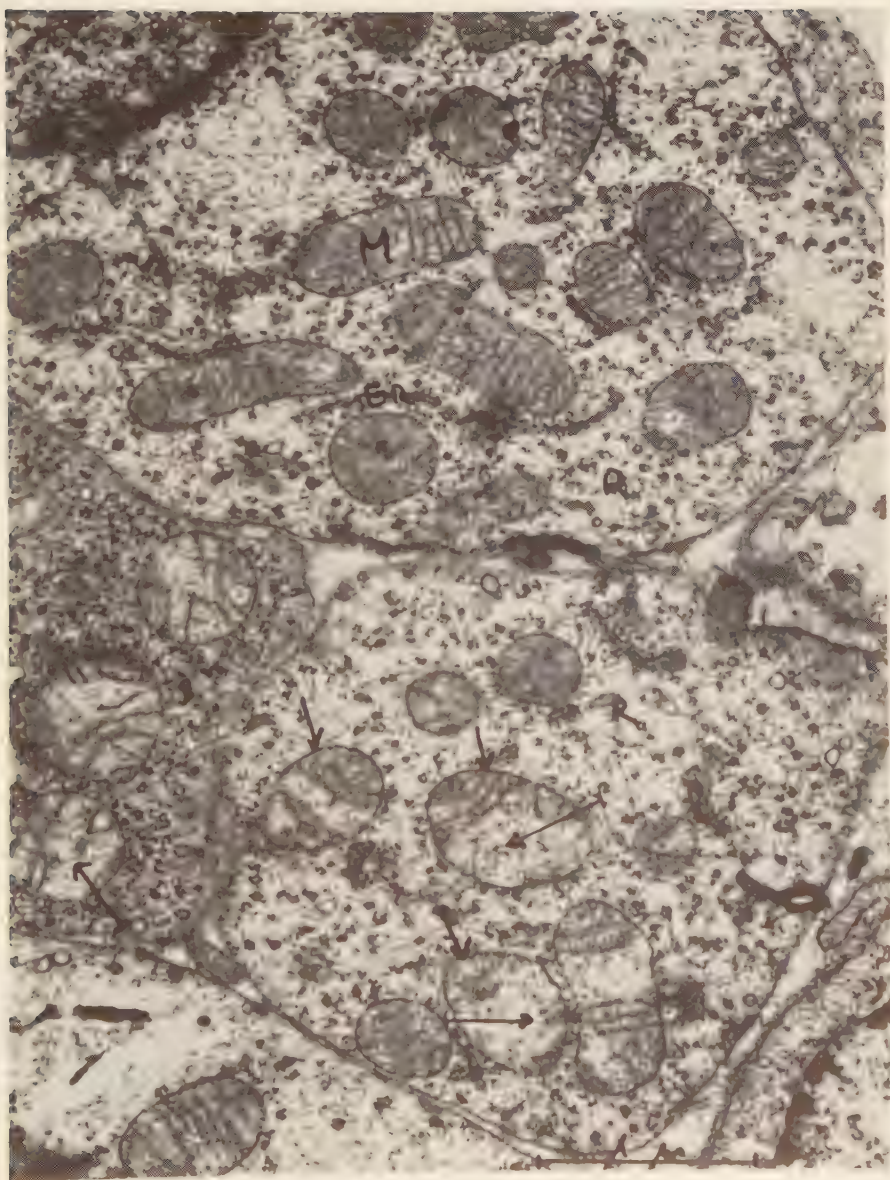


Abb. 18: Braunes Fett Tag 17 ante partum.

Zu diesem Zeitpunkt zeigt das braune Fett bereits eine starke Kapillarisierung(K). Das Endothel(ED) ist noch recht dick und enthält zahlreiche Zellorganellen(Pfeile). Fetteinschlüsse(F). Zellkern(N). Mitochondrien(M).

Vergrößerung: 10 500:1

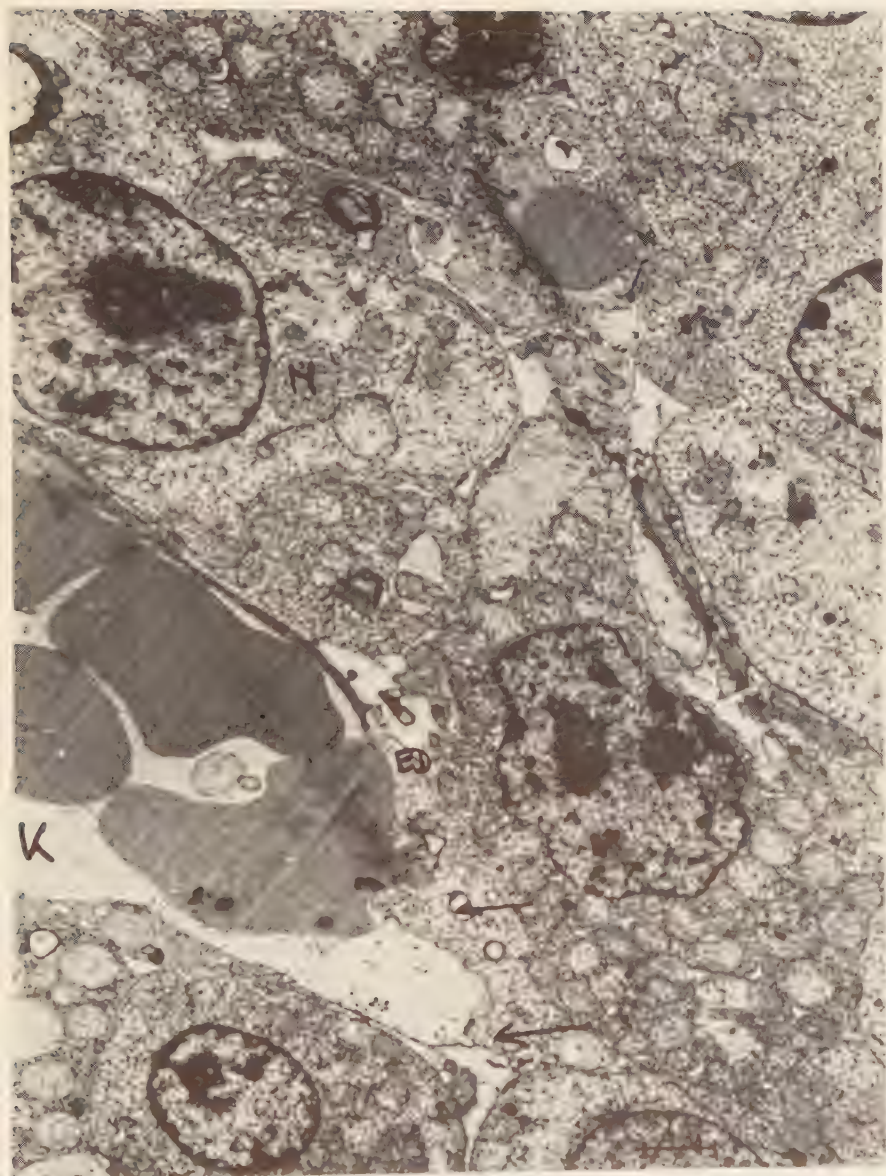


Abb. 19:

Braunes Fett Tag 19 ante partum.

Große Mitochondrien(M) beherrschen das Bild. Besonders auffällig ist das Auftreten stark elektronen-dichter Granula(G) in der Matrix der Mitochondrien.

Vergrößerung: 112 000: 1



Abb. 20:

Braunes Fett zum Zeitpunkt der Geburt.

Das Bild wird beherrscht von einer großen Zahl geschwollener Mitochondrien(M).

Zellkern=(N).Kapillare=(K).Erythrozyt=(E).

Die Zahl der Fetteinschlüsse ist zurückgegangen.Hier im Bild fehlen sie völlig.

Vergößerung: 14 000 : 1

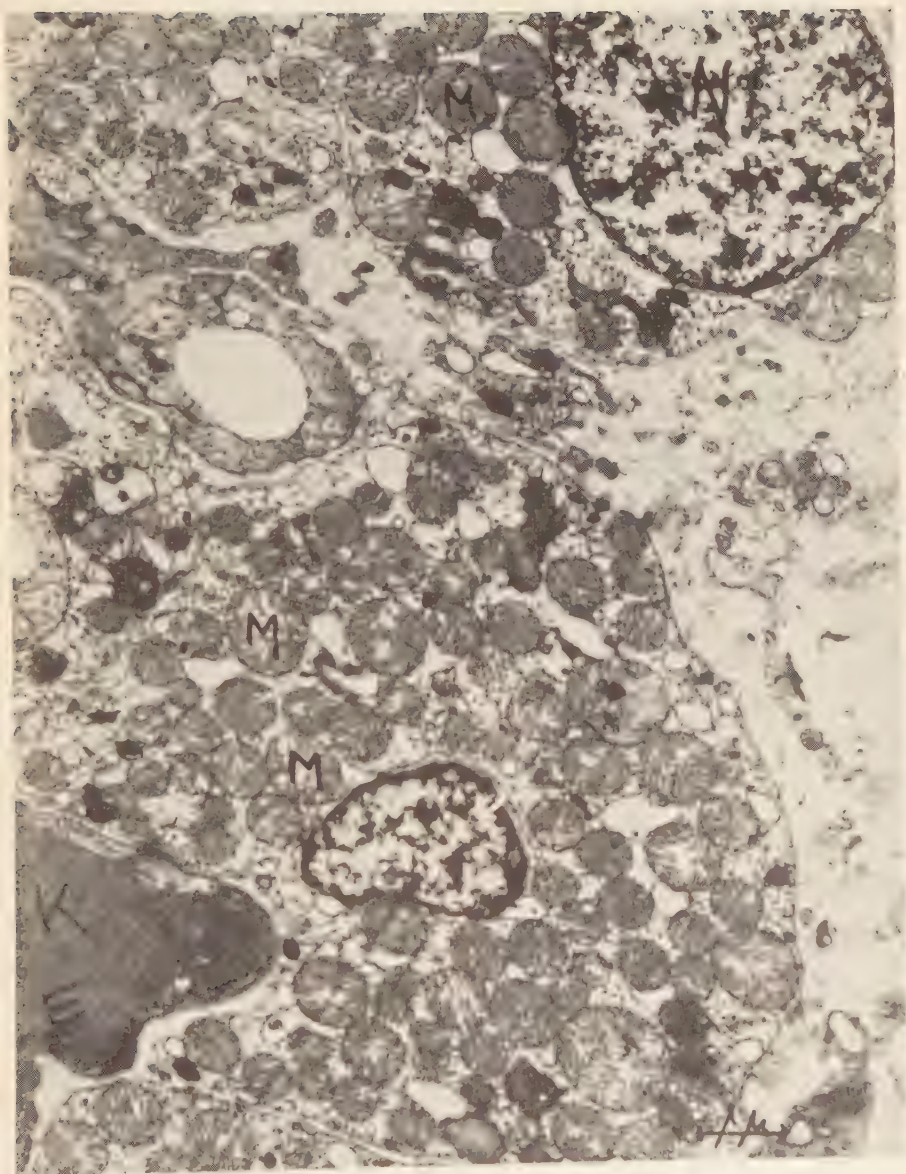


Abb.21:

Braunes Fett zum Zeitpunkt der Geburt.

Zahlreiche kleine Matrix-Einschlüsse(Pfeile)
sind nach wie vor nachweisbar.Fibroblast=(FB).
Endoplasmatisches Retikulum=(ER).

Mitochondrien hier mit wenig Schwellungs-
zeichen; einzelne kleine Fetteinschlüsse(F).

Vergrößerung: 14 000 :1

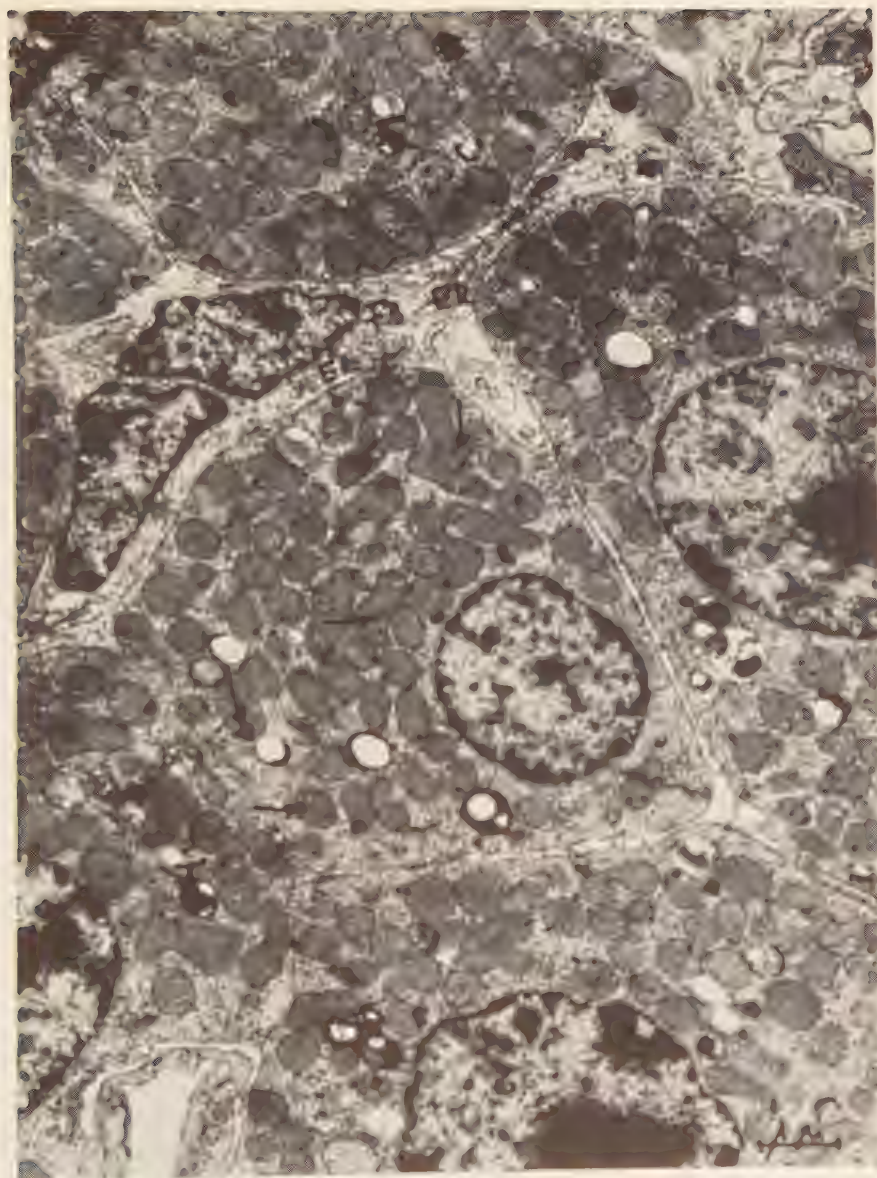


Abb. 22:

Braunes Fett zum Zeitpunkt der Geburt.

Zahlreiche Kapillaren (K) liegen zwischen den Fettzellen. Zellkern=(N). Zellen mit angedeuteter Mitochondrienschwellung (oben); insgesamt nur wenige Fetteinschlüsse (F).

Vergrößerung: 14 000 :1

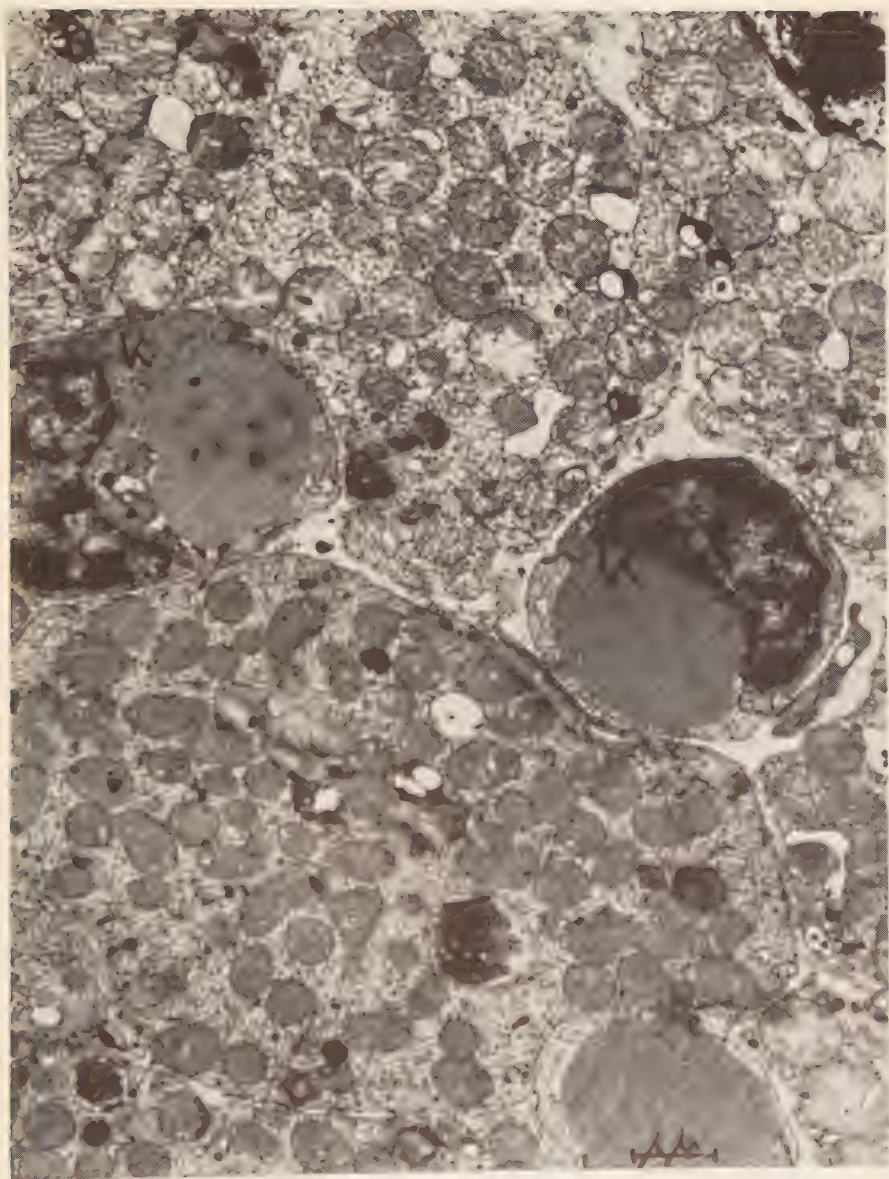


Abb. 23 :

Braunes Fett zum Zeitpunkt der Geburt.

In stärkster Vergrößerung demonstrieren sich die zahlreichen wohlgeordneten Cristae (Pfeil) der Mitochondrien (M). Deutlich ist erkennbar, daß die Cristae aus einer Doppellamelle bestehen.

Vergrößerung: 84 000 : 1



Abb. 24 :

Braunes Fett Tag 1 post partum.

Die polygonalen Fettzellen (FZ) zeigen
jetzt mindestens 24 Stunden postpartal
zahlreiche große Fetteinschlüsse (F).

Zellkern= (N). Mitochondrien = (M).

Der Fettgehalt der Zellen ist deutlich

unterschiedlich. Kapillare = (K). Erythrozyt = (E).

Vergrößerung: 14 000 :1

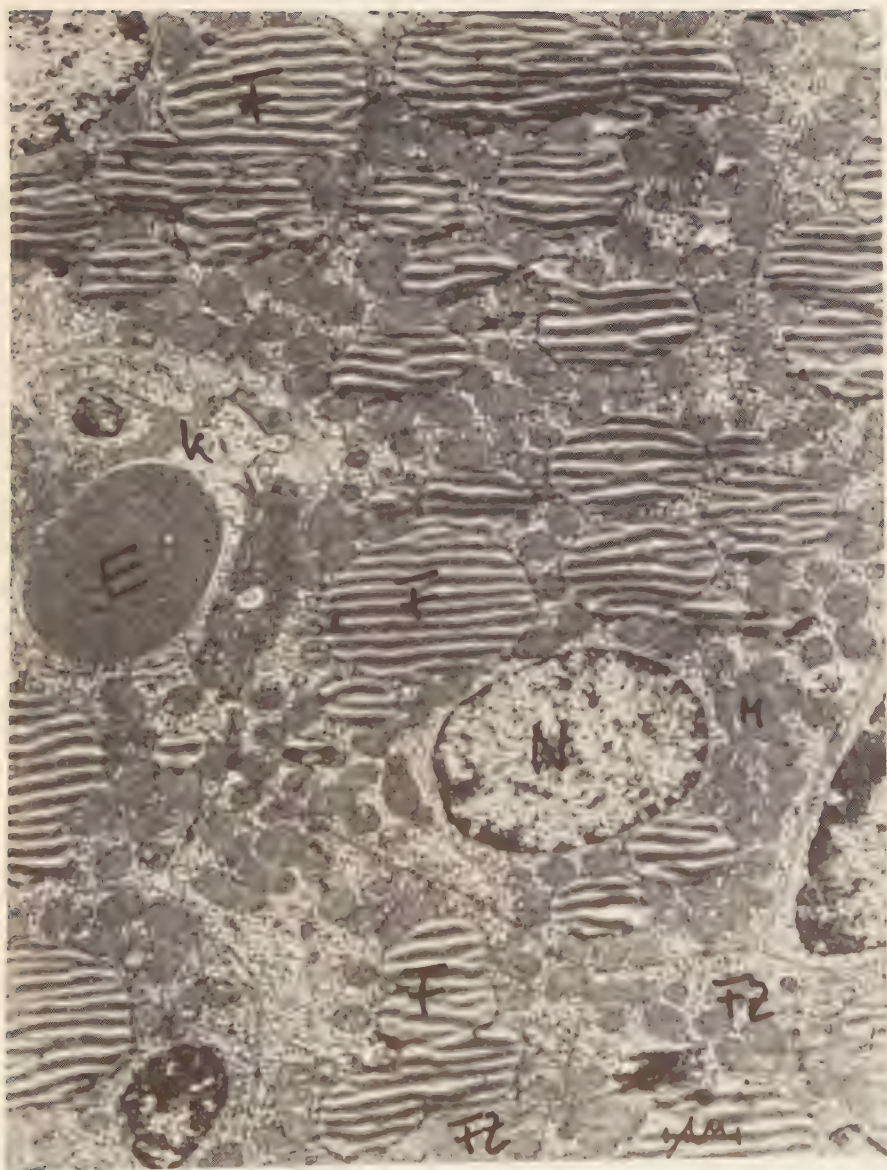


Abb.25:

Braunes Fett Tag 1 post partum.

Die Menge der Fetteinschlüsse wechselt sowohl von Zelle zu Zelle, als auch sind die Fetteinschlüsse(F) verschieden groß.(Pfeile).

Zellkern=(N).Mitochondrien=(M).Kapillare=(K).

Die Mitochondrien zeigen hier deutliche Schwellungszeichen.

Vergrößerung: 17 500:1

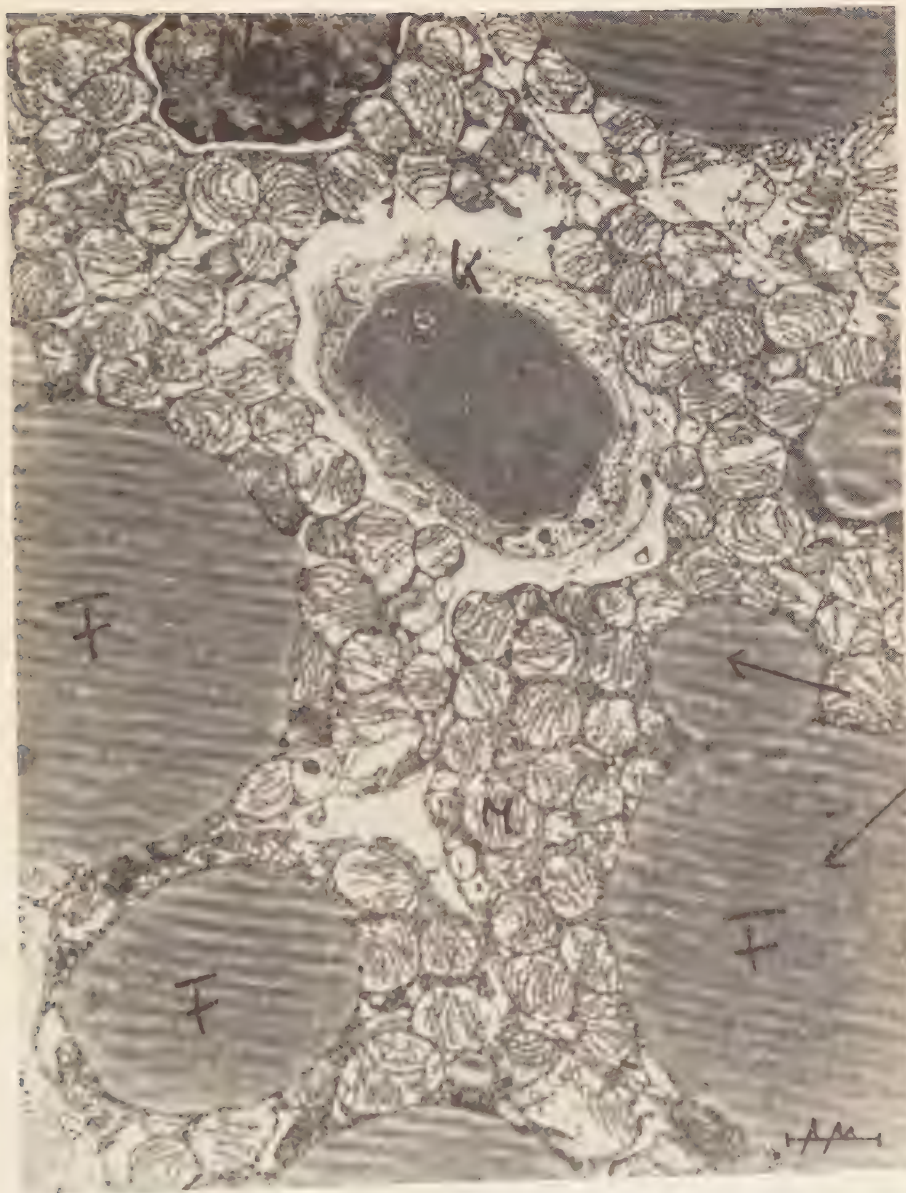


Abb. 26 :

Braunes Fett Tag 1 post partum.

Zunehmende Zahl großer (bis $5\ \mu$) Fettschlüsse (F) drängen die anderen Zellorganellen, besonders die Mitochondrien (M) an den Rand der Zellen.

Vergrößerung: 17 500 :1



Abb.27:

Braunes Fett Tag 1 post partum.

Die Menge der Fetteinschlüsse(F) schwankt stark.Manche Fettzellen(FZ) weisen ganz vereinzelte Einschlüsse auf.Zellkern=(N). Die Doppellamellen der Cristae(Pfeil) ist deutlich erkennbar.Im Cytoplasma der Zellen kommen zahlreiche freie Ribosomen(Pfeile ) vor.

Vergrößerung: 49 000 : 1

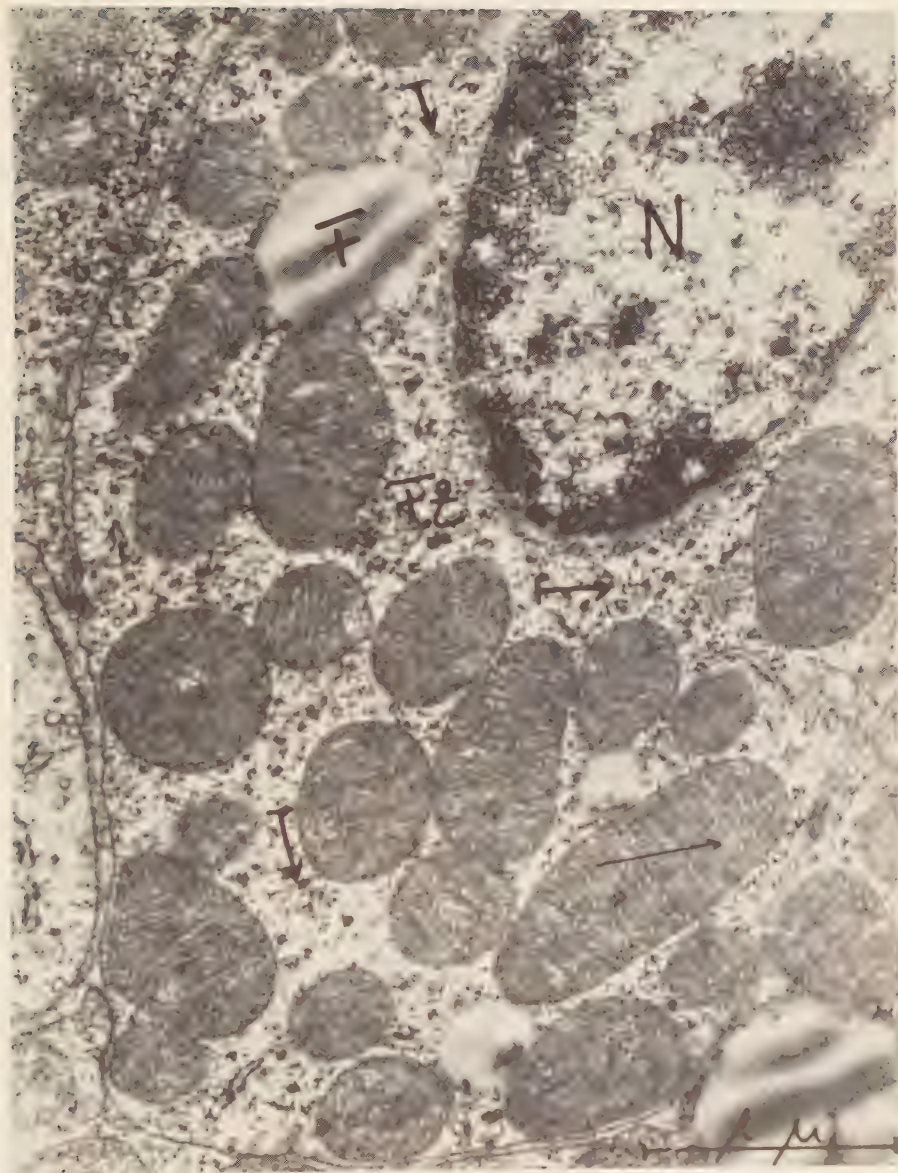


Abb. 28:

Brannes Fett Tag 4 post partum.

Die Mitochondrien nehmen zunehmend eine längsovale Form an (Pfeile). Die Fetteinschlüsse(F) sind jetzt wieder fast vollständig während der Präparation herausgelöst. Kapillare=(K). Kapillarendothel=(KE). Erythrozyt=(E). Zellkern=(N).

Vergrößerung: 14 000 : 1

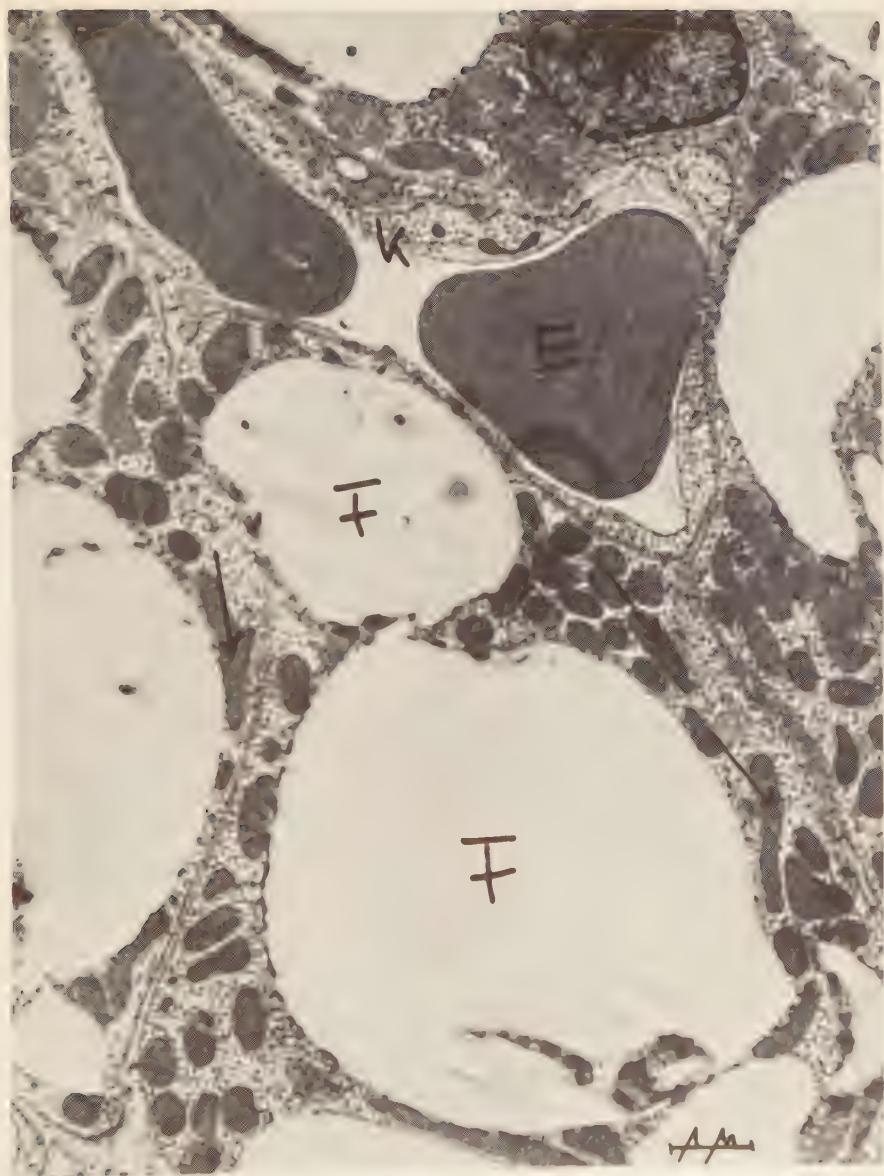


Abb.29:

Braunes Fett tag 4 post partum.

Die intramitochondriale grobe Granula sind verschwunden. Die meist längsovalen Mitochondrien(M) sind vor allem dicht neben den Fetteinschlüssen(F) lokalisiert. Vereinzelte elektronendichte Granula von Mitochondrien-Größe(Pfeile) scheinen Lysosomen darzustellen. Inhalt der Fetteinschlüsse(F) herausgelöst.

Vergrößerung: 42 000:1

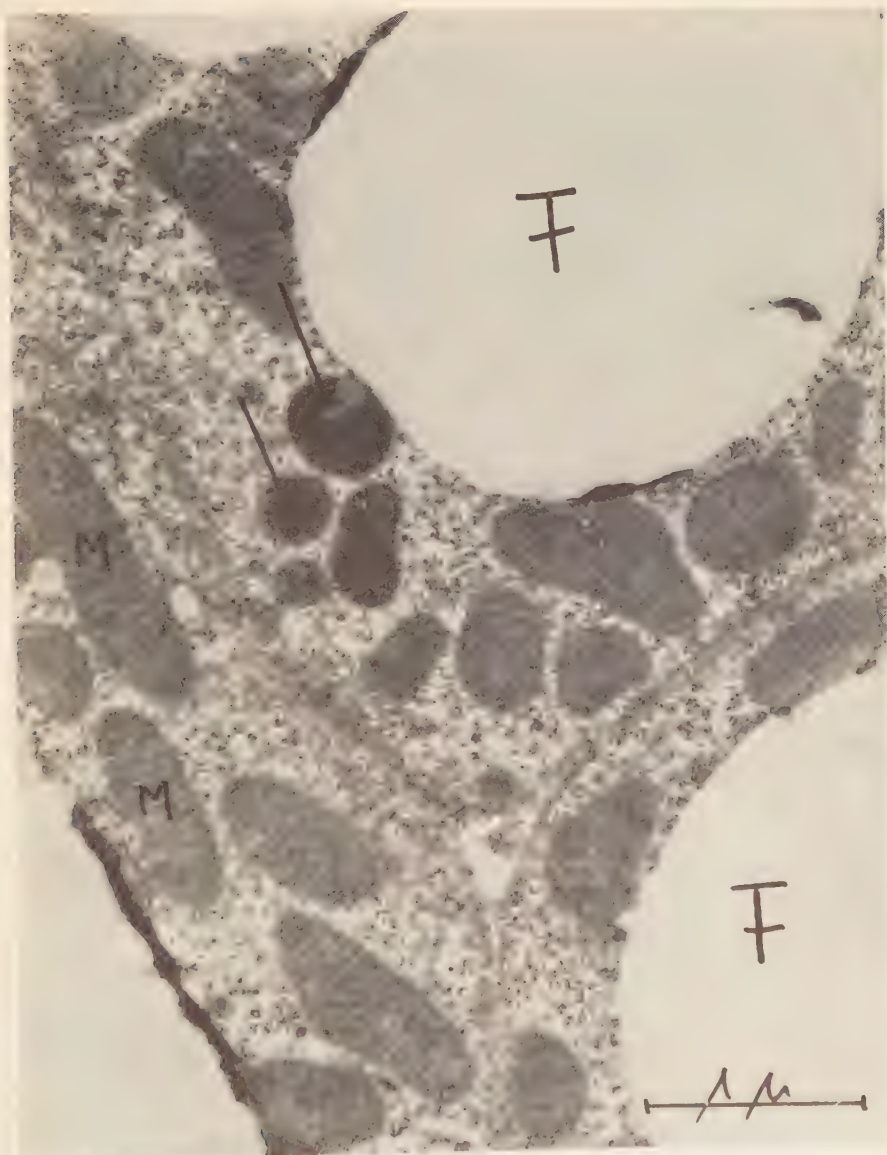


Abb. 30:

Braunes Fett Tag 6 post partum.

Die weiterhin zunehmende Größe und längsovale Form der Mitochondrien(M) mit ihren reichlichen und wohlgeordneten Cristae(Pfeil) ist am 6.

postpartalen Tag sehr gut darstellbar.

Einzelne kleine Mitochondrien-Granula wieder darstellbar. Freie Ribosomen=(R).

Vergrößerung: 105 000 : 1

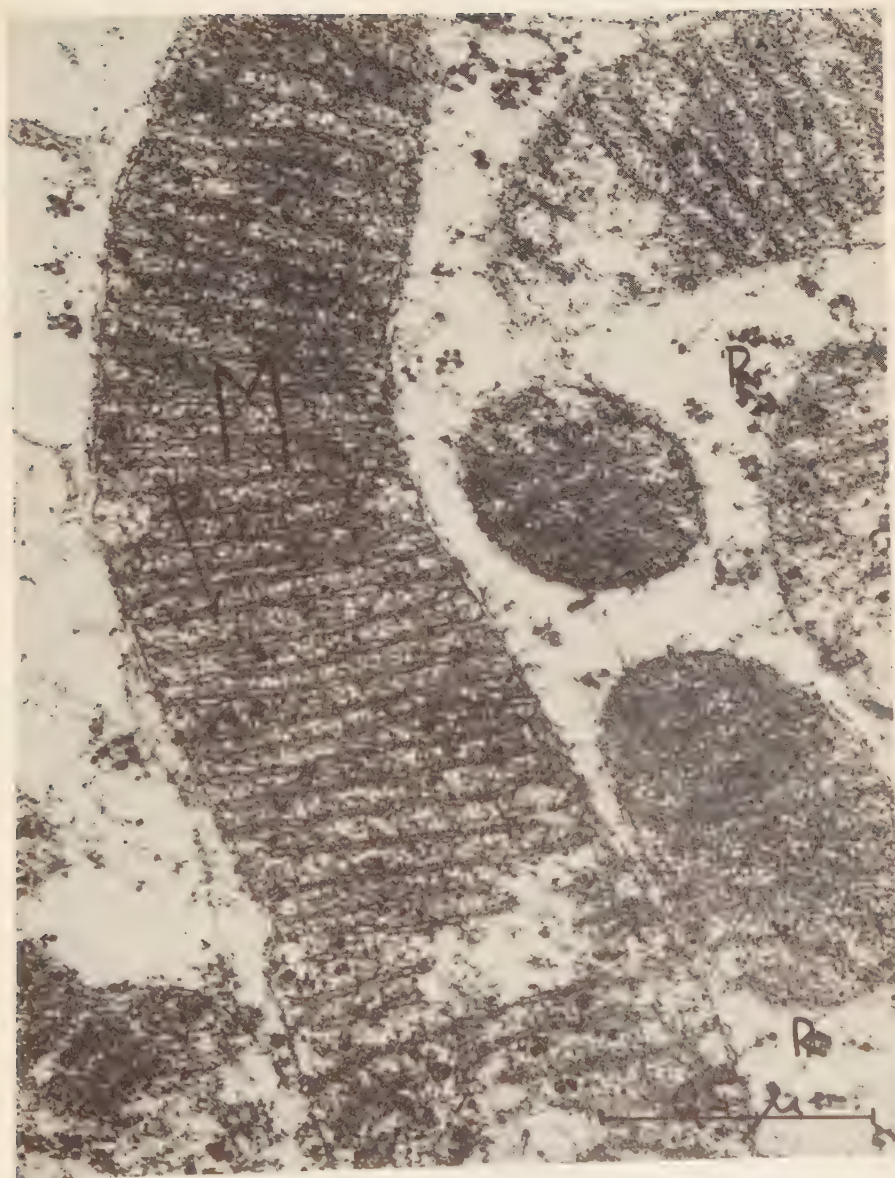


Abb. 31 :

Braunes Fett Tag 7 post partum.

Neben riesigen Fetteinschlüssen(F) sind die Zellen angefüllt mit cristaereichen Mitochondrien(M). Kapillare=(K). Erythrozyt=(E). Die nicht aufgelösten Fetteinschlüsse zeigen einen deutlich ,schnittbedingten "shatter" (Pfeile).

Vergrößerung: 35 000 : 1



Abb. 32:

Braunes Fett Tag 7 post partum.

"Shatter"-reiche (SH) Fetteinschlüsse(F)
beherrschen das Bild.

Kapillar-Endothel=(KE).Kapillar-Lumen=(KL).

Erythrozyt=(E).Mitochondrien=(M).

Vergößerung: 35 000:1



Abb.33:

Braunes Fett Tag 7 post partum.

Im Zeichen zunehmender Bindegewebsreifung-

Bindegewebszelle=(BZ)- finden sich Zellen

mit viel rauhem endoplasmatischen Retikulum(ER)

Ver mehrt tritt lysosomenähnliche Granula von

erheblicher elektronendichte auf (Pfeil).

Zellkern=(N).

Vergrößerung: 35 000 :1

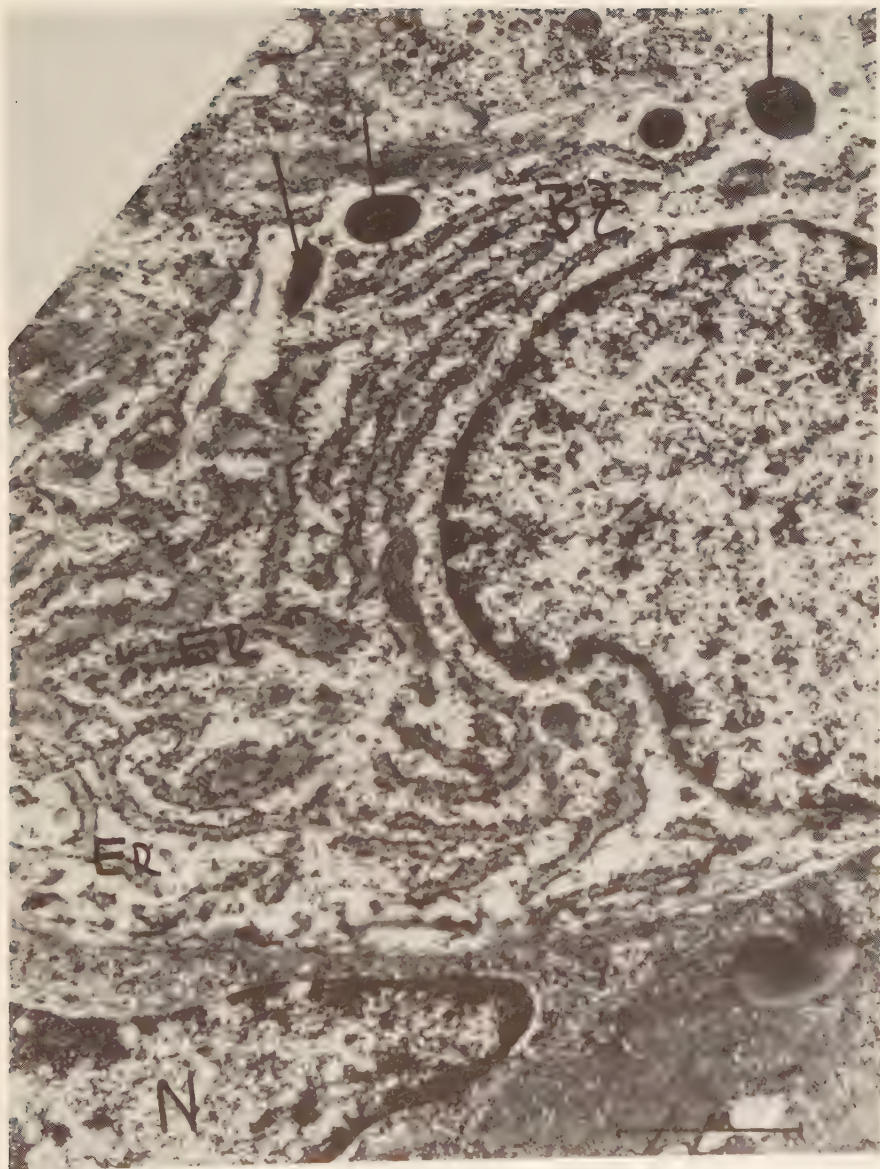


Abb. 34:

Brannes Fett Tag 7 post partum.

Orthograd getroffene Kapillare(K) mit

Erythrozyt(E).Endothel=(ED).

Vegrößerung: 42 000 : 1



Abb. 35 :

Braunes Fett tag 8 post partum .

Zahlreiche Fetteinschlüsse(F) und dicht gepackte Mitochondrien(M) beherrschen das Bild. Zu diesem späten postpartalen Zeitpunkt. Intensive Kapillarisierung(K) mit zahlreichen Erythrozyten(E) deuten die Funktionslage des Fettgewebes an. Zellkern=(N)

Vergrößerung: 21 000: 1

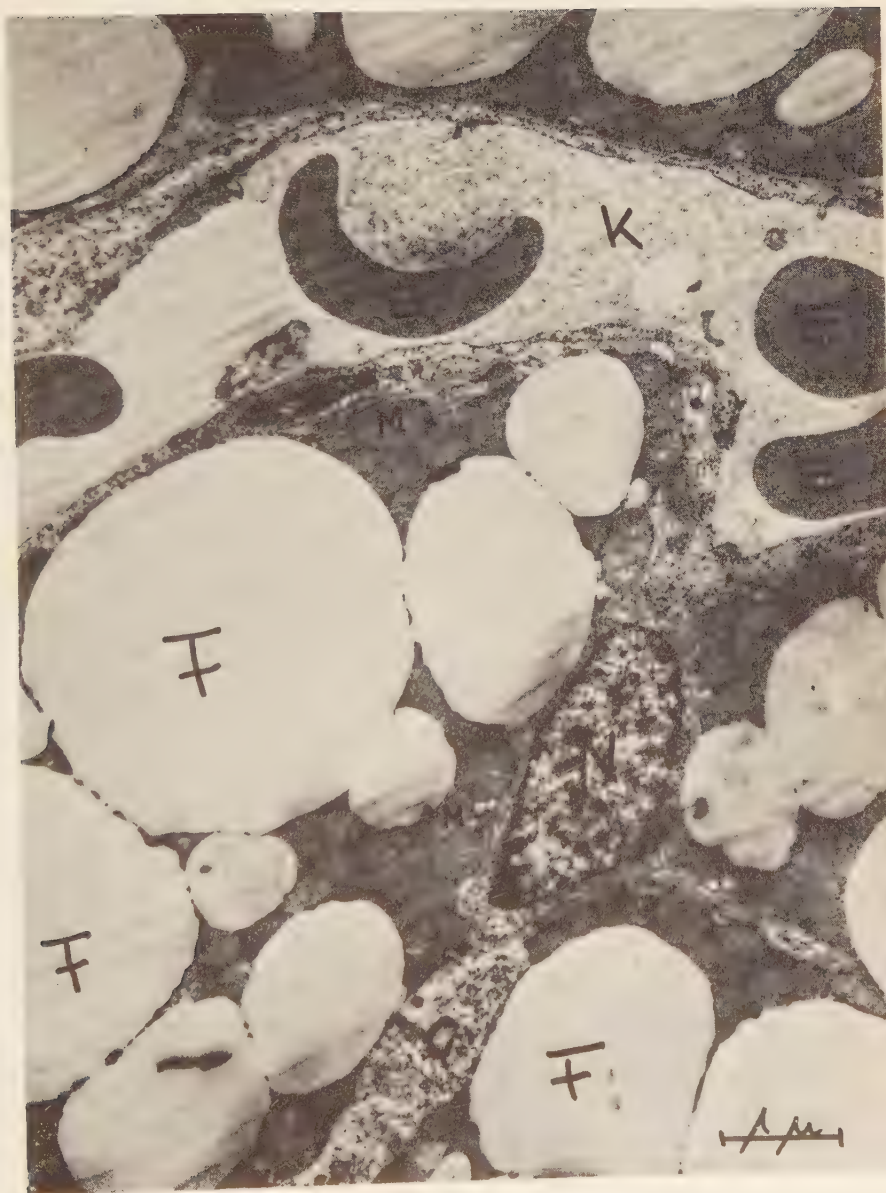


Abb. 36:

Braunes Fett Tag 15 post partum.

Große Fetteinschlüsse (F) und große Mengen
von Mitochondrien(M) zeichnen die Zellen
als reife Zellen des braunen Fettgewebes aus.
Zellkern=(N).

Vergrößerung: 10 5000 :1



An dieser Stelle gilt mein ganz besonderer Dank
meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. H. J. MERKER,
für die Überlassung des Themas und die bei der Durch-
führung der Arbeit jeder Zeit zur Verfügung gestellte
Anleitung.

Ebenfalls danken möchte ich den wissenschaftlich-
technischen Mitarbeiterinnen des ehemaligen II.

Anatomischen Institutes der Freien Universität Berlin,
die mich mit speziellen Techniken vertraut gemacht haben
und mich bei besonderen Arbeiten stets tatkräftig unter-
stützten.

LEBENS LAUF

Geboren am 26.9.1945 als Sohn des in Wien ansässigen Cand. rer. oec. -Joseph LAUFER und seiner Frau, Freya -geb. MELIOR- verbrachte ich ,Klaus LAUFER, meine Schulausbildung zum größten Teil in Frankfurt/M. Das Abitur bestand ich 1965 in Bad-Aachen.

Im Anschluß daran studierte ich Chemie an der Freien Universität Berlin, wechselte dann zur Technischen Universität Berlin über und bestand dort im Sommer 1968 die Diplom-Vorprüfung.

Anschließend wechselte ich auf Human-Medizin über, legte das Physikum 1971 in Berlin an der Freien Universität ab und bestand auch an derselben Universität das Staatsexamen am 23.8.74.

Seit 1969 bin ich verheiratet.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent am Anatomischen Institut der Freien Universität tätig.

